

CHROMODIAGNOSTISCHE
UNTERSUCHUNG DES EINFLUSSES
BESTIMMTER METABOLISCHER
BELASTUNGSZUSTÄNDE
AUF DIE LEBERFUNKTION
VON ZWERGZIEGEN

Ulrich Qitterer

Disbui. München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0052

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. D. Giesecke

CHROMODIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNG DES EINFLUSSES
BESTIMMTER METABOLISCHER BELASTUNGSZUSTÄNDE
AUF DIE LEBERFUNKTION VON ZWERGZIEGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ulrich Quitterer
aus
Gangkofen

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. H. Zucker
Referent:	Prof. Dr. D. Giesecke
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. D. Stavrou

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstr. 15, Tel. 288663

Meinen Eltern und meiner Frau

Die Arbeit wurde aus Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung	1
1.1.	Allgemeines zur Leberfunktion und Leberfunktionsprobe	1
1.2.	Die Chromodiagnostik als Leberfunktionsprobe	3
1.2.1.	Der Bromsulphthalein-Eliminationstest: Anwendungsbeispiele	5
1.2.2.	Der Indocyaningrün-Eliminationstest: Anwendungsbeispiele	8
1.2.3.	Methoden der Auswertung von Farbstofftests: Eine Übersicht	9
1.2.3.1.	Farbstoffretention	10
1.2.3.2.	Die Halbwertszeit und fraktionelle Eliminationskonstante	10
1.2.3.3.	Die Kompartimentmodell-Analyse	11
2.	Problemstellung	15
3.	Material und Methoden	17
3.1.	Tiermaterial, Haltung, Fütterung	17
3.2.	Durchführung der Tierversuche	17
3.2.1.	Beeinflussung der Stoffwechsellage durch Adrenalin-/Nor-adrenalininjektionen	17
3.2.2.	Beeinflussung der Stoffwechsellage durch Futterentzug und Phlorizin-induzierter Glucosurie	19
3.2.3.	Ablauf der Farbstofftests	19
3.3.	Entnahme, Aufbereitung und Konservierung der Blutproben	20
3.4.	Biochemisch-analytische Methoden	21
3.4.1.	Glucosebestimmung	21
3.4.2.	Bestimmung der Freien Fettsäuren (FFS)	21
3.4.3.	Gesamteiweiß- und Albuminbestimmung	22
3.4.4.	Bromsulphthalein-Bestimmung	22
3.4.5.	Indocyaningrün-Bestimmung	23
3.5.	Mathematische Grundlagen	23
3.5.1.	Berechnung der Halbwertszeit (HWZ)	23
3.5.2.	3-Kompartiment-Modell-Analyse	24
3.6.	Statistik	36

	Seite
4.	27
4.1.	27
4.1.1.	27
4.1.2.	30
4.1.3.	33
4.1.3.1.	33
4.1.3.2.	35
4.2.	38
4.2.1.	38
4.2.2.	43
4.2.2.1.	43
4.2.2.2.	46
4.2.3.	48
4.2.4.	51
4.2.4.1.	51
4.2.4.2.	55
4.2.4.2.1.	55
4.2.4.2.2.	58
4.2.4.2.3.	66

	Seite
5. Tabellenanhang	71
6. Diskussion	75
6.1. Zur Auswirkung von Adrenalin/Noradrenalin auf die Bromsulphthalein- und Indocyanaingrün-Kinetik	76
6.2. Zur Auswirkung von Nahrungsentzug und phlorizininduzierter Glucosurie auf die Bromsulphthalein- und Indocyaningrün-Kinetik	78
6.3. Schlußfolgerung	83
7. Zusammenfassung	84
Summary	86
8. Literaturverzeichnis	88



1. Einleitung

1.1. Allgemeines zur Leberfunktion und Leberfunktionsprobe

Die Bedeutung der Leber als das zentrale Dienstleistungsorgan des Säugetierorganismus kommt bereits anatomisch zum Ausdruck und zwar dadurch, daß sie sowohl in den Pfortaderkreislauf als auch in den großen Kreislauf eingebunden ist. Somit passieren alle im Verdauungstrakt resorbierten Stoffe und auch alle Produkte des Intermediärstoffwechsels die Leber.

Eine Vielzahl von nebeneinander ablaufenden Synthese-, Abbau-, Clearance-, Detoxifikations-, Hormonaktivierungs- und Speichervorgängen in der Leber dient einerseits dazu, die Energieversorgung aufrechtzuerhalten und trägt andererseits entscheidend zur Funktionserhaltung des Organismus bei.

Eine Funktionsstörung der Leber, gleich welcher Ätiologie, hat folglich vielschichtige und weitreichende Auswirkungen auf den Gesamtorganismus zur Folge. Andererseits können aber auch Entgleisungen im Stoffwechselgeschehen, deren Ursachen extrahepatisch liegen, zu einer Belastung beziehungsweise Beeinträchtigung einzelner oder mehrerer Leberfunktionen führen.

Die Vielzahl der in der Leber ablaufenden Stoffwechselprozesse und deren Störanfälligkeit führten in der klinischen Stoffwechselforschung zur Entwicklung einer Reihe von Leberfunktionstests, die meist auf der quantitativen Erfassung bestimmter Blutparameter basieren. Diese klinisch chemischen Untersuchungen lassen sich einteilen in Methoden, die eine Verminderung der Syntheseleistung anzeigen, in Belastungstests und Blutparameter, die Hinweise auf Verwertungs- beziehungsweise Sekretionsstörungen geben, sowie in die Enzymdiagnostik, die Auskunft über die Integrität des Leberparenchyms gibt (Tabelle 1).

Tabelle 1

Wichtige klinisch chemische Blutparameter bzw. Untersuchungsmethoden zur Überprüfung der Leberfunktion.

Parameter bzw. Test	Indikator für:
Gesamteiweiß, Elektropherogramm Prothrombin-, Fibrinogen- und Haptoglobingehalt	Syntheseleistung
Galaktosetoleranztest Cholesterinesterkonzentration	Verwertungsstörung
Plasmabilirubinkonzentration Chromodiagnostik Sekretionsenzyme (Gerinnungsfak- toren II, V, VII, VIII, X, Caerulo- plasmin, Serum-Cholinesterase)	Sekretionsstörung
zellständige Enzyme (GOT, GPT, LDH, GLDH, SDH)	Integrität

1.2. Die Chromodiagnostik als Leberfunktionstest

Bei der Chromodiagnostik wird ein komplexes Zustandsbild der Leber anhand der Elimination endogener (Bilirubin) beziehungsweise exogener (Bengalrosa, Bromsulphthalein, Indocyaningrün) Farbstoffe aus dem Plasma ermittelt, denn die Eliminierung dieser Farbstoffe wird von mehreren leberabhängigen Faktoren beeinflusst:

- von der Aufnahmerate in die Leber, die abhängig ist von der Leberdurchblutung, der Struktur und Aktivität der sinusseitigen Hepatozytenmembran, der Bindung an Carrier im Blut und Zytosol, sowie der chemischen Struktur des Farbstoffes (Molino und Milanese, 1982),
- vom "Schicksal" der Substanz innerhalb des Hepatozyten (Abbildung 1),
- von der biliären Exkretion, die vom aktiven Transport durch die Zellmembran an der canaliculären Seite der Leberzelle und von der Aktivität des zytosolischen Biotransformationssystems abhängt,
- von einem etwaigen Farbstoffrückfluß, der entweder von der Leber ins Blut, oder über einen enterohepatischen Kreislauf erfolgen kann.

In der Chromodiagnostik kamen und kommen besonders häufig Bromsulphthalein (BSP) und Indocyaningrün (ICG) zur Anwendung, da beide Substanzen beinahe alle an eine ideale Testsubstanz gestellten Anforderungen erfüllen. Dazu gehören eine rasche und ausschließliche Verteilung im Blutgefäßsystem, eine ausschließliche Elimination über die Leber, das Fehlen eines enterohepatischen Kreislaufs, sowie eine gute Verträglichkeit. Bilirubin als Testsubstanz besitzt gegenüber den exogenen Farbstoffen den Nachteil, daß bei der Interpretation der Ergebnisse die endogene Produktion, sowie Leber- und Plasmakonzentrationen berücksichtigt werden müssen.

Im Folgenden werden die biochemischen Prozesse, die bei der Elimination von BSP und ICG eine Rolle spielen, aufgezeigt, sowie Beispiele ihrer Anwendung und diagnostischen Aussagekraft gegeben.

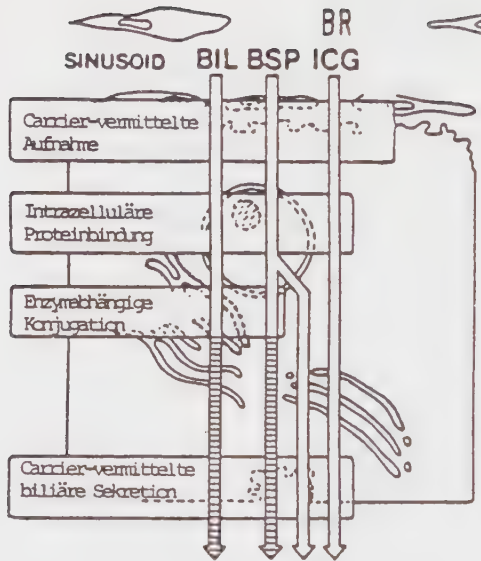


Abbildung 1

Unterschiede in der hepatozellulären Durchschleusung von Bilirubin (BIL), Bromsulphthalein (BSP), Indocyanin-grün (ICG) und Bengalrosa (BR).
(Molino und Milanese, 1982)

1.2.1. Der Bromsulphthalein-Eliminationstest: Anwendungsbeispiele

Bromsulphthalein (BSP) ist ein anionischer, organischer Farbstoff (Abbildung 2), der sich, nach intravenöser Injektion, gebunden an Proteine und zwar hauptsächlich an Albumin und α_1 -Lipoprotein (Baker, 1966), rasch im Blutgefäßsystem verteilt. Die Aufnahme des Farbstoffes in die Leberzelle ist ein Carrier vermittelter Prozeß (Goresky, 1965, Cornelius et al., 1967). In den Hepatozyten wird BSP an die Akzeptorproteine Y und Z gebunden (Levi et al., 1969).

Ein Großteil des von der Leber aufgenommenen Farbstoffes wird konjugiert und zwar mit den Aminosäuren Glycin, Cystein und Alanin (Bourdeau und Moraillon, 1981), sowie mit Glutathion (Center et al., 1982). Der Ausscheidung sowohl der konjugierten als auch der unkonjugierten Form von BSP in die Galle liegt ebenfalls ein aktiver Transportmechanismus zugrunde (Wheeler et al., 1960).

Hinsichtlich der Anforderungen, die an eine ideale Testsubstanz gestellt werden (1.2), müssen beim BSP gewisse Einschränkungen gemacht werden. So kann BSP je nach Leistungsfähigkeit der Leber auch von extrahepatischem Gewebe, insbesondere von der Muskulatur (Brauer et al., 1955) aufgenommen werden. Daneben ist in geringem Umfang eine Ausscheidung über die Nieren bzw. eine Diffusion ins Lymphsystem (Cohn et al., 1947) möglich. Intestinal ausgeschiedenes BSP unterliegt auch in begrenztem Ausmaß einem enterohepatischen Kreislauf (Wheeler et al., 1960).

Bereits 1924 wurde BSP durch Rosental und White als Leberdiagnostikum beim Menschen angewendet. Entsprechend groß sind deshalb auch die diagnostischen Erfahrungen mit diesem Farbstoff.

So wurde von Pezhold und Kessel (1957) an 1246 Patienten die Brauchbarkeit des BSP-Tests bei der Differentialdiagnose bestimmter Lebererkrankungen nachgewiesen. Danach eignet sich der Test, wie schon bereits von Klütz und Wildhirt (1954) angedeutet wurde, besonders für die Diagnose der Leberzirrhose, chronischer Hepatitiden, sowie der Fettleber. Trotz erheblicher, methodischer Fortschritte in der Enzymdiagnostik behielt BSP auch in den nachfolgenden Jahren seine große Bedeutung bei. Die relativ große diagnostische Sicherheit mag hieran sehr wesentlich beteiligt gewesen sein. So zeigte der BSP-Test zum Beispiel bei Untersuchungen, die an Patienten

mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose durchgeführt wurden, einen geringeren Prozentsatz an falsch positiven Ergebnissen als die Messung der Serumtransaminasen (Vido und Wildhirt, 1969).

Obwohl von vielen Untersuchern eine hohe Empfindlichkeit des BSP-Tests in Form eines frühen Ansprechens auf eine Leberfunktionsstörung demonstriert werden konnte, wurde der Test in der Humanmedizin allmählich vom Indocyaningrün-Test verdrängt, da man auf Nebenwirkungen, die von Lokalreaktionen über Allgemeinerscheinungen bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen, aufmerksam wurde (Wessel und Pense, 1963).

Auch in der tiermedizinischen Diagnostik war der BSP-Test gelegentlich zur Anwendung gekommen. Während er zum Beispiel beim Hund zur Diagnose primärer Leberschäden, also Schäden infektiöser, parasitärer oder toxischer Ätiologie diente, wurde er beim Wiederkäuer bei der Aufspürung von sekundären, alimentär bedingten Leberschäden angewendet.

Moraillon et al. (1971), sowie Bourdeau et al. (1981) zum Beispiel konnten bei Untersuchungen an leberkranken Hunden die in der Humanmedizin gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft des BSP-Tests bestätigen.

Bei Untersuchungen über die Auswirkung von Stoffwechselstörungen auf die BSP-Eliminationsleistung der Leber fanden Robertson et al. (1957), daß die Clearance-Rate bei Kühen mit klinisch manifester Ketose weniger als halb so groß war als bei einer gesunden Kontrollgruppe. In dieselbe Richtung gehen die Untersuchungen von Cornelius et al. (1958) an Schafen. Sie zeigten nämlich, daß Schafe mit Trächtigkeitstoxämie eine wesentlich langsamere Farbstoffelimination aufwiesen als gesunde Tiere, und daß die Verschlechterung der Elimination in direkter Beziehung zum Ausmaß der klinischen Symptome stand. Einzelne Untersuchungen an Schafen (Forbes und Singleton, 1966) und Kühen (Cakala und Bieniek, 1975) lieferten darüberhinaus auch Hinweise, daß die BSP-Elimination bereits allein durch eine mehrtägige Hungerperiode beeinträchtigt werden kann (Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2

Einfluß des Nahrungsentzuges auf die BSP-Elimination im Blut von Schafen
(Forbes und Singleton, 1966)

	gefüttert		hungernd			
			3 Tage		5 Tage	
	K (min ⁻¹)	HWZ (min)	K (min ⁻¹)	HWZ (min)	K (min ⁻¹)	HWZ (min)
$\bar{x}$ (n=6)	0,320	2,27	0,186	3,68	0,150	4,84
$\pm s$	0,069	0,60	0,039	0,87	0,043	1,08

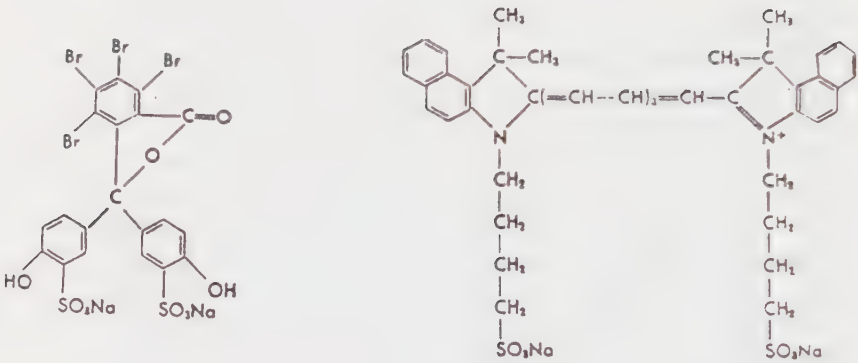
Tabelle 3

Einfluß des Nahrungsentzuges auf die BSP-Elimination im Blut von Kühen
(Cakala und Bienick, 1975)

	gefüttert		hungernd			
			48 Stunden		96 Stunden	
	K (min ⁻¹)	HWZ (min)	K (min ⁻¹)	HWZ (min)	K (min ⁻¹)	HWZ (min)
$\bar{x}$ (n=6)	0,180	3,36	0,122	5,77	0,115	6,13
$\pm s$	0,012	0,26	0,020	0,92	0,017	0,99

K = fraktionelle Eliminationskonstante

HWZ = Halbwertszeit von BSP im Plasma



B S P

I C G

Abbildung 2

Strukturformel für Bromsulphthalein (BSP) und Indocyaningrün (ICG)

1.2.2. Der Indocyaningrün-Eliminationstest: Anwendungsbeispiele

Indocyaningrün (ICG) ist ein anionischer Tricyaninfarbstoff (Abbildung 2), der nach intravenöser Injektion rasch und fast vollständig an Proteine und zwar hauptsächlich an α_1 -Lipoproteine, daneben aber auch an Albumin gebunden wird (Cherrick et al., 1960; Baker, 1966) und einer raschen intravasalen Verteilung unterliegt (Caesar et al., 1961). ICG wird nur über die Leber eliminiert (Wheeler et al., 1958), wobei die Aufnahme in die Hepatozyten durch aktiven Transport erfolgt (Cornelius et al., 1967). Innerhalb der Hepatozyten wird der Farbstoff an die Akzeptorproteine Y und Z gebunden (Levi et al., 1969) und in freier, also nicht konjugierter Form biliär ausgeschieden (Cherrick et al., 1960). Ein enterohepatischer Kreislauf dieses

Farbstoffes konnte nicht nachgewiesen werden (Rapaport et al., 1959; Caesar et al., 1961), ebenso wenig ein lymphatischer Abfluß aus der Leber (Hunton et al., 1960).

Wheeler et al., die den Farbstoff 1958 in die Leberdiagnostik einführten, sowie weitere Untersucher (Leevy et al., 1959; Rapaport et al., 1959) erkannten, aufgrund der Eliminationscharakteristika von ICG, die mögliche Bedeutung dieses Farbstoffes für die Diagnose von Lebererkrankungen. In den folgenden Jahren wurde die ICG-Elimination bei verschiedenen Lebererkrankungen untersucht. So fanden Caesar et al. (1961) bei leberzirrhotischen Patienten eine deutlich erhöhte Farbstoffretention im Plasma nach 20 Minuten. Brühl (1969) wandte den Test, außer bei der Leberzirrhose, auch bei anderen Lebererkrankungen, hauptsächlich Hepatitiden, an. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ war eine Unterscheidung zwischen "Lebervesunden" und "Leberkranken", sowie zwischen den verschiedenen Hepatitisformen und der Leberzirrhose allein anhand der Halbwertszeit möglich. Ehrke et al. (1968) stellten zudem noch fest, daß sich mittels der Halbwertszeiten auch unterschiedliche Schweregrade der Leberzirrhose diagnostizieren lassen. Die Ergebnisse neuerer Arbeiten (Namihisa et al., 1981; Kuntz et al., 1981) bestätigen die Bedeutung des ICG-Tests für eine qualitative und quantitative Erfassung und Beurteilung von Lebererkrankungen.

In der Veterinärmedizin kam der ICG-Test selten zur diagnostischen Anwendung. An Hunden demonstrierten zum Beispiel Bonasch und Cornelius (1964), daß Lebererkrankungen auch durch den ICG-Test qualitativ und quantitativ diagnostiziert werden können.

1.2.3. Methoden der Auswertung von Farbstofftests: Eine Übersicht

Bei der Beurteilung der Elimination von diagnostischen Farbstoffen aus dem Blut haben sich drei Meß- und Rechengrößen bewährt: die Farbstoffretention, die Halbwertszeit beziehungsweise die Eliminationskonstante, sowie Kompartiment-Modell-spezifische Clearance-Raten.

1.2.3.1. Farbstoffretention

Zwei bis drei Minuten nach der intravenösen Farbstoffinjektion wird eine erste Blutprobe entnommen. Nach Ablauf einer definierten Zeitspanne, die je nach Farbstoff und Tierart unterschiedlich angegeben wird (20 bis 60 Minuten), wird eine zweite Blutprobe entnommen. Bei beiden Blutproben wird die Farbstoffkonzentration photometrisch gemessen und aus dem Verhältnis der beiden Extinktionen die prozentuale Farbstoffretention bestimmt. Dem Vorteil der einfachen Durchführbarkeit dieser Methode steht der Nachteil gegenüber, daß die gesamten kinetischen Vorgänge zwischen den beiden Entnahmezeitpunkten unberücksichtigt bleiben. Auch müssen, um die Ergebnisse dieser Methode vergleichen zu können, die definierten Entnahmezeitpunkte immer exakt eingehalten werden. Dies führte dazu, daß das Verfahren in den letzten 20 Jahren nur noch selten Anwendung fand.

1.2.3.2. Die Halbwertszeit und fraktionelle Eliminationskonstante

Zur Bestimmung der Halbwertszeit (HWZ) und der fraktionellen Eliminationskonstante, die indirekte Größen darstellen (Bargon und Hochmiller, 1966), wird nach Applikation der Farbstoffe eine Serie von Blutproben entnommen und die Konzentration photometrisch bestimmt. Trägt man die erhaltenen Konzentrationen gegen die Zeit auf, so erhält man eine Eliminationskurve, die im Falle des BSP und ICG einer, mindestens aus zwei Abschnitten zusammengesetzten Exponentialfunktion folgt (Richards et al., 1959; Janecki und Seifert, 1967). Bei semilogarithmischer Auftragung erhält man zwei Geraden mit unterschiedlichen Steigungen. Dabei repräsentiert der erste, steilere Abschnitt der Kurve offensichtlich mehr den Übergang des in die Blutbahn eingebrachten Farbstoffes in die Leber, der zweite Abschnitt dagegen vorwiegend den Übergang von der Leber in die Galle (Janecki und Seifert, 1967). Zu den beiden Geraden läßt sich jeweils die Halbwertszeit (HWZ) der Farbstoffelimination nach der Formel von Bonasch und Cornelius (1964) berechnen. Für klinische Zwecke wird üblicherweise nur die erste, steile Phase der Elimination ausgewertet (Reuter und Jorke, 1969).

(1) $HWZ = \frac{\log 2}{\log E_1 - \log E_2} \cdot (t_2 - t_1)$, wobei E_1 und E_2 die Extinktionen zum Zeitpunkt t_1 und t_2 sind.

Einen weiteren Beurteilungsparameter stellt die fraktionelle Eliminationskonstante K dar, die sich aus der HWZ mit Hilfe von (2), oder aus den Extinktionen nach (3) berechnen läßt.

$$(2) \quad K = \frac{\ln 2}{HWZ}$$

$$(3) \quad K = \frac{2,303 (\log E_1 - \log E_2)}{t_2 - t_1}$$

Die Beurteilung der Farbstofftests anhand der HWZ und/oder der Eliminationskonstanten ist, wie die Literatur zeigt, die am häufigsten praktizierte Methode, um einen Einblick in die Eliminationsleistung der Leber zu erhalten.

1.2.3.3. Die Kompartimentmodell-Analyse

Das fundamentale Anliegen beim Erstellen von Kompartimentmodellen besteht darin, ein System dadurch zu analysieren, daß es in eine bestimmte Anzahl von Teilkomponenten (Kompartimenten) zerlegt wird, die durch einen Stoffaustausch miteinander in Verbindung stehen. Ein Kompartiment ist dabei als ein Bereich zu betrachten, in dem sich eine Stoffmenge kinetisch homogen verhält. Der Übergang von einem Kompartiment zu einem anderen geschieht, indem entweder einige physikalische Barrieren überwunden werden, oder der Stoff eine bestimmte chemische Transformation erfährt. Diese zeitlichen Veränderungen der Stoffmengen in den einzelnen Kompartimenten, die durch eine Kollektion an Differentialgleichungen beschrieben werden können, charakterisieren schließlich jedes Kompartimentsystem. Die mathematische Formulierung des Stoffverhaltens (mit Hilfe eines Differentialgleichungssystems) in einem Kompartimentsystem wird üblicherweise als Kompartimentanalyse bezeichnet. Die Anwendung dieses Verfahrens soll die Fülle an Einzeldaten reduzieren und gleichzeitig quantitative Einblicke in nicht gemessene oder nicht meßbare

Größen vermitteln. Andererseits sollen durch die mathematische Darstellung vereinfachte Größen (Modellparameter) für biologische Vorgänge geschaffen werden, denn erst diese Parameter erlauben eine biologische Aussage, die sich vergleichen läßt beziehungsweise über die auch Voraussagen getroffen werden können.

Als ein Standardwerk der Kompartimentmodellanalyse als ein Verfahren für eine deterministische Meßwertanalyse gilt die Monographie von Jacquez (1972). Neuere Werke, die sich insbesondere mit der Formulierung, Identifizierung und Gültigkeit von Kompartimentmodellen beschäftigen, sind die Monographien von Anderson (1983), Carson et al. (1983) oder von Godfrey (1983).

Der hepatobiliäre (Farbstoff-)Transport wird seit einigen Jahrzehnten untersucht und gilt auch als ein biologisches Gebiet, auf dem Kompartimentmodelle und deren mathematische Analyse bereits frühzeitig und erfolgreich angewandt wurden. Der Anreiz dafür mag darin gelegen haben, daß der hepatobiliäre Stofftransport schon frühzeitig als das Nettoergebnis des Zusammenwirkens verschiedener grundlegender Prozesse (hepatozelluläre Aufnahme aus dem Blut, intrazelluläre irreversible Beseitigung durch Abbau oder Biotransformation, Rückfluß des ursprünglichen oder des transformierten Stoffes ins Blut und Ausscheidung über die Galle) verstanden wurde.

Die ersten Versuche, anhand einer mathematisch formulierten Farbstoff- (hier: BSP)-Elimination im Blut eine Kompartimentanalyse vorzunehmen, gehen auf Richards et al. (1959) zurück. Da durch eine biexponentielle Funktion bereits eine gute Annäherung an den gemessenen Eliminationsverlauf von BSP nach intravenöser Injektion möglich war, formulierten sie ein allgemeines (für alle Stoffe mit hepatobiliärer Elimination gültiges) 2 Kompartimentmodell (siehe Abbildung 3), in dem die Aufnahme, die Speicherung und die biliäre Exkretion berücksichtigt waren. Diese relativ einfache Form einer Kompartimentanalyse wurde in den Jahren danach bei einer Reihe von Untersuchungen und zwar vorwiegend zur BSP-Kinetik (Barber-Riley et al., 1961; Mikulecky, 1968; Javitt, 1970; Quarfordt et al., 1971) und zur Bilirubinkinetik (Billing et al., 1964; Cobelli et al., 1975; Okolicsanyi et al., 1978), sowie in Einzelfällen auch zur ICG-Kinetik (Martin et al., 1976) angewendet. Bei den Untersuchungen mit BSP hatte sich zudem gezeigt, daß bei einer Standarddosierung von 5 mg/kg die Repräsentation

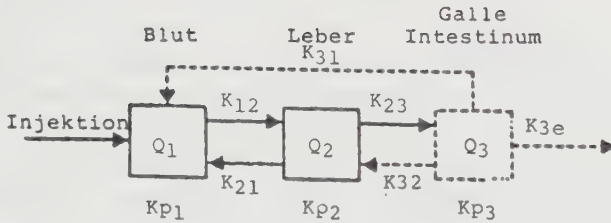


Abbildung 3: Ein Zwei-(solide Linien), Drei-Kompartiment-Modell für Farbstoffe mit hepatobiliärer Elimination.
(nach Molino und Milanese, 1975)

Ein Kompartiment (K_p) repräsentiert diejenige Farbstoffmenge mit demselben kinetischen Verhalten. Die Pfeile repräsentieren Farbstoffflußraten von K_{p_j} nach K_{p_i} ausgedrückt durch $R_{ij} = K_{ij} \times Q_j$, wobei Q_j die Farbstoffmenge in K_{p_j} und K_{ij} die fraktionale Eliminationskonstante angeben.

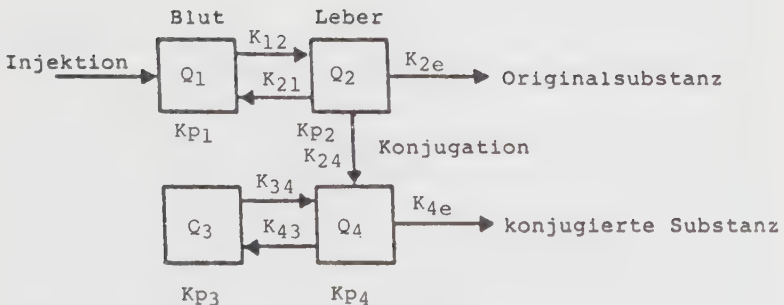


Abbildung 4: Vier Kompartiment-Modell für Farbstoffe, die in der Leber konjugiert werden.
(nach Molino und Milanese, 1975)
(Nähere Erläuterungen siehe Abbildung 3)

der BSP-Kinetik in einem linearen Kompartimentmodell zufriedenstellend war. Damit konnten die Transferraten in Abbildung 3 tatsächlich als Konstanten betrachtet werden.

Einige (meist pathologische) Situationen mit abweichenden BSP-Eliminationskurven (z.B. Molino und Milanese, 1975) machten es aber erforderlich, entweder ein 3-Kompartimentmodell (siehe Abbildung 3) oder ein 4-Kompartimentmodell (siehe Abbildung 4) dem Eliminationsverlauf zugrunde zu legen. Beide Modellvarianten ergaben jeweils eine optimale Anpassung der mathematischen Formulierung an die Meßdaten (Molino und Milanese, 1982), basieren aber auf einer unterschiedlichen Interpretation (BSP-Rückfluß aus der Galle und/oder dem Intestinum beziehungsweise Konjugation und Rückfluß von konjugiertem BSP ins Blut) der abweichenden BSP-Kinetik. Entsprechend den Ausführungen von Molino und Milanese (1982) erscheint das 4 Kompartimentmodell, von der physiologischen Interpretation her gesehen, wahrscheinlicher. Die eindeutige Ermittlung aller Modellparameter ist jedoch dadurch erschwert, daß zusätzlich zum freien BSP auch das konjugierte BSP im Meßkompartiment erfaßt werden muß.

Weitere, noch komplexere Modellvarianten zur Wiedergabe der BSP-Kinetik wurden von Forker und Luxon (1978) beziehungsweise von Hofmann et al. (1981) erstellt. Diese Modelle berücksichtigen zusätzlich hämodynamische Effekte in der Leber und der Peripherie bei der Interpretation der BSP-Kinetik. Die Komplexität dieser Modelle führte aber dazu, daß sie mathematisch nur dann eindeutig lösbar sind, wenn Modellparameter, die experimentell anderweitig ermittelt werden, bei der Berechnung Berücksichtigung finden.

2. Problemstellung

Anlaß für die nachfolgenden Versuche war die Tatsache, daß bei einigen wenigen Untersuchungen an hungernden Schafen (Forbes und Singleton, 1966) und Kühen (Cakala und Bieniek, 1975) beziehungsweise ketotischen Kühen (Robertson et al., 1957) eine Leberbelastung anhand einer verschlechterten BSP-Elimination aus dem Blut festgestellt werden konnte. Welche fundamentalen leberspezifische oder hämodynamische Prozesse im Einzelnen betroffen waren und zu der insgesamt verschlechterten Halbwertszeit von BSP führten, geht aus den Arbeiten nicht hervor. Auch ist diesen Untersuchungen nicht zu entnehmen, ob die Chromodiagnostik in der Lage ist, graduell unterschiedliche Stoffwechsel- beziehungsweise Leberbelastungen, zum Beispiel akute stressinduzierte oder allmählich fortschreitende (chronische), empfindlich zu erfassen und zu charakterisieren. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es deshalb, Modellsituationen (reproduzierbare Stoffwechselbelastungen unterschiedlicher Schweregrade) zu schaffen, diese, beziehungsweise auch deren Entwicklung an repräsentativen Modellwiederkäuern (hier: die Zwergziege als "Laborwiederkäuer") anhand der Konzentrationsveränderung bestimmter Metabolite im Blut zu charakterisieren und dann bei diesen bekannten Zuständen eine Farbstoffbelastung durchzuführen.

Ausgewählt wurde eine Katecholaminbehandlung (mehrmalige Injektion eines Adrenalin-/Noradrenalin-Gemisches) zur Induzierung eines perakuten (stressähnlichen) Zustandes, sowie ein mehrtägiger Nahrungsentzug partiell verbunden mit einer experimentell induzierten Glucosurie als chronisch progredierende Stoffwechselbelastung. Die Blutmetabolite zur Beschreibung des jeweils erzielten Zustandes sollten Glucose, Freie Fettsäuren und in Teilbereichen auch Plasmaproteine sein.

Zur Charakterisierung der Leberfunktion (hier: hepatobiliärer Stofftransport) bei den einzelnen Modellsituationen sollten zwei Farbstoffe (Bromsulphthalein und Indocyaningrün) Verwendung finden und bezüglich ihres Eliminationsverhaltens im Blut verglichen werden. Beide Farbstoffe werden nach intravenöser Injektion von der Leberzelle aktiv aufgenommen, über die Galle exkretiert und über die Faeces ausgeschieden. BSP zeichnet sich darüberhinaus noch dadurch aus, daß es in der Leber partiell enzymatisch transformiert (Konjugation) wird.

Ein zusätzlicher Anreiz für diese Farbstoffkombination liegt auch darin, daß einerseits für BSP eine umfangreiche, dokumentierte Erfahrung aus der klinischen Diagnostik vorliegt, und zwar auch in Hinblick auf eine differenzierte Auswertung der Eliminationskinetik, und daß andererseits ICG bisher auch klinisch-diagnostisch selten Anwendung fand.

Bei der Beschreibung der Farbstoffelimination sollten zwei Verfahren zur Anwendung kommen: die in der Praxis seit langem etablierte und immer noch genutzte Halbwertszeit-Methode sowie das Verfahren der Kompartimentmodell-Analyse. Letzteres Verfahren verspricht Einblick auch in die nicht direkt meßbaren leberspezifischen Teilprozesse der Farbstoffelimination. Die Übertragung der an dieser Modellstudie zu erarbeitenden methodischen und mathematisch-analytischen Erkenntnisse auf hochleistende landwirtschaftliche Nutztiere (zum Beispiel Milchkühe) könnte eine erweiterte Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Leber, den gezielten Einsatz von Verbindungen zur Steigerung dieser Leistungsfähigkeit oder zur Prophylaxe und Therapie von Leberfunktionsstörungen ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Tiermaterial, Haltung, Fütterung

Die zur Klärung der aufgeführten Problemstellung dienenden Tierversuche wurden an 6 (Adrenalin-/Noradrenalinversuch) beziehungsweise 7 (Fasten-/Phlorizinversuch) kastrierten, männlichen Zwergziegen A, B, C, D, E, F (und G) mit einem Alter zwischen 2 und 3 Jahren und einem Lebendgewicht von 24 - 33,5 kg durchgeführt.

Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn entwurmt (Acidest^R, IFFA MERIEUX, Rintal^R, Bayer, Citarin-L^R, Bayer) und gegen Ektoparasiten behandelt (Alugan^R, Hoechst). Während der gesamten Versuchsdurchführung wurden die Tiere in Einzelboxen gehalten.

Soweit nicht anders vermerkt (Hungerversuch), wurde den Tieren Wiesenheu guter Qualität zweimal täglich (8:00 und 17:00) ad libitum vorgelegt. Am ersten Versuchstag (Kontrolluntersuchung) des Fasten-/Phlorizinversuches war die Futteraufnahme auf den Zeitraum 8:00 - 9:30 beziehungsweise 17:00 - 18:30 begrenzt. Freier Zugang zu frischem Wasser und Salzlecksteinen war immer gewährleistet.

3.2. Durchführung der Tierversuche

3.2.1. Beeinflussung der Stoffwechsellaage durch Adrenalin-/Noradrenalininjektionen

Der Versuchsablauf läßt sich, entsprechend den Angaben in Tabelle 4, für jedes Tier in drei gesonderte Abschnitte gliedern. In einem Kontrollversuch wurden bei allen Tieren die Normalwerte ermittelt. So wurden zu den Zeitpunkten 9:00, 10:00, 11:00, 12:00 Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentration der Freien Fettsäuren (FFS) und der Glucose genommen. Um 9:15 wurde der BSP-Test und um 10:15 der ICG-Test durchgeführt. In den beiden Behandlungsabschnitten war mit Ausnahme des Farbstoff-Tests (entweder BSP- oder ICG-Test) der Versuchsablauf identisch. So wurde jeweils um 9:00 mit der Adrenalin-/Noradrenalinbehandlung begonnen und zwar in der Art, daß jedem Tier im 10-minütigen Abstand

Abstand vier Adrenalin-/Noradrenalininjektionen intravenös verabreicht wurden. Die Absicht dabei war, einen plateauartigen, deutlichen Anstieg der Glucose- und FFS-Konzentration im Plasma zu erzielen. Mit der 1. und 2. Injektion wurden jeweils 4,5 µg Adrenalin/kg KGW als Epinephrinhydrochlorid (Suprarenin^R, Fa. Hoechst, Frankfurt) und 3,5 µg Noradrenalin/kg KGW als Norepinephrinhydrochlorid (Arterenol^R, Fa. Hoechst, Frankfurt) appliziert. Die 3. und 4. Injektion enthielten jeweils eine um 20% reduzierte Dosis der beiden Katecholamine. Die Gesamtmenge an Adrenalin und Noradrenalin pro Injektion wurde jeweils in 10 ml Aqua pro Injektion gelöst und mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1 ml/min appliziert. Blutentnahme zur Kontrolle der Glucose- und FFS-Konzentration im Plasma erfolgten zu den Zeitpunkten t = 0' (9:00), 35', 60', 75', 120', 150'. Bei t = 75' wurde mit jeweils einem Farbstofftest begonnen.

Tabelle 4 Versuchsplan für den Adrenalin-/Noradrenalinversuch

Zustand + Uhrzeit	Meßgröße bzw. Test	Versuchstag					
		1	2	3	4	5	6
Normalzustand							
9:00, 10:00	Glucose u.						
11:00, 12:00	FFS	A	D	C	F	B	E
9:15	BSP-Test						
10:15	ICG-Test						
Adrenalin-/Noradrenalinbelastung							
9:00, 9:35, 10:00	Glucose u.						
10:15, 11:00, 11:30	FFS	B	E	A	D	C	F
10:15	BSP-Test						
Adrenalin-/Noradrenalinbelastung							
9:00, 9:35, 10:00	Glucose u.						
10:15, 11:00, 11:30	FFS	C	F	B	E	A	D
10:15	ICG-Test						

A - F : Bezeichnung der Versuchstiere

3.2.2. Beeinflussung der Stoffwechsellaage durch Futterentzug und Phlorizin-induzierter Glucosurie

Aus arbeitstechnischen und räumlichen Gründen wurde dieser Versuch in 2 Perioden mit jeweils 3 Tieren durchgeführt. Tier G stand allein im Versuch. Eine Versuchsperiode erstreckte sich über einen Zeitraum von 5 Tagen. Am ersten Tag wurden die beiden Farbstofftests unter Normalbedingungen durchgeführt. Die Durchführung der Tests erfolgte 3 beziehungsweise 4 Stunden nach Beginn der morgendlichen Fütterung, um 11:00 Uhr (BSP) beziehungsweise um 12:00 Uhr (ICG), weil anzunehmen war, daß nach diesem Zeitraum die resorptive Phase der Fütterung bereits begonnen hatte. Aus denselben Gründen wurde als Zeitpunkt $t = 0$ h für die sich an den ersten Versuchstag anschließende 96-stündige Hungerperiode 20:00 Uhr gewählt, also 3 Stunden nach Beginn der Abendfütterung. In Vorversuchen (3 Tiere, 2 Behandlungen) zeigte sich übrigens, daß die Tageszeit keinen Einfluß auf das BSP- beziehungsweise ICG-Eliminationsverhalten hat, wenn der zeitliche Abstand zur Futteraufnahme gleichgehalten wird (siehe Tabelle 19).

Einen Gesamtüberblick über die Zeitpunkte der Fütterung, der Probenentnahme, der Farbstofftests sowie der Phlorizininjektionen zur Auslösung einer Glucosurie während einer Versuchsperiode gibt Tabelle 5.

Phlorizin wurde als Phlorizin-Dihydrat purum (Rotichrom^R, Fa. Roth, Karlsruhe) in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht, gelöst in 1,2-Propandiol (1 g/3 ml), im 8-stündigen Abstand (7:00, 15:00, 23:00) subutan injiziert. Das verwendete Lösungsmittel sowie die Art und Häufigkeit der Phlorizinapplikation sollten in Anlehnung an die Ergebnisse von Young et al. (1974) einen gleichmäßigen Wirkspiegel des Phlorizins gewährleisten.

3.2.3. Ablauf der Farbstofftests

Vor jeder Farbstoffapplikation wurde eine Blutprobe zur Bestimmung des Plasmaleerwertes (ICG-Test) beziehungsweise des Serumleerwertes (BSP-Test) entnommen. Anschließend wurde entweder Bromsulphthalein (BSP) als Sulfobromophthalein Na₂ reinst (Fa. Serva, Heidelberg) in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht (Rosenthal und White, 1924) oder Indocyanin-

Tabelle 5: Versuchsplan für den Hunger-/Phlorizinversuch

Versuchstag	1	2	3	4	5
Zustand	gefüttert (Kontrolle)	24h hungrig	48h hungrig	hungrig + 72h Glucosurie	96h
Zeit:					
7:00				Phlorizininj.	Phlorizininj.
8:00-9:30	Fütterung				
11:00	FFS, Glu, TP, Alb. BSP-Test				
12:00	IOG-Test				
15:00				Phlorizininj.	Phlorizininj.
17:00-18:30	Fütterung				
20:00	Beginn des Nahrungsentzugs (= Stunde 0)	FFS, Glu, TP, Alb. BSP-Test	FFS, Glu, TP, Alb. BSP-Test	FFS, Glu, TP, Alb. BSP-Test	FFS, Glu, TP, Alb. BSP-Test
21:00		IOG-Test	IOG-Test	IOG-Test	IOG-Test
23:00			Phlorizininj.	Phlorizininj.	

TP. = Gesamteiweiß

grün (ICG) als Indocyaningrün reinst (Fa. Serva, Heidelberg) in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (Caesar et al., 1961) verabreicht. Beide Farbstoffe wurden jeweils in einem Injektionsvolumen von 10 ml Aqua pro injectione gelöst und rasch intravenös injiziert. Nach der Injektion wurde der Katheter zur Entfernung etwaiger Farbstoffreste mit 10 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült. Die Probenentnahmezeiten (die Zeitmessung begann, nachdem die Hälfte der Dosis injiziert war) für den BSP-Test waren $t = 2', 2,5', 3', 3,5', 4', 5', 6', 8', 10', 12', 14', 17', 20', 25', 30'$. Der ICG-Test hatte dieselben Probeentnahmezeiten, nur wurde wegen der extrem hohen initialen Plasmakonzentration von ICG auf die 2'-Entnahme verzichtet. Der ICG-Test wurde jeweils 30 Minuten nach Beendigung des BSP-Tests durchgeführt. Dies war möglich, da durch Reinelt et al. (1967) demonstriert wurde, daß selbst bei gleichzeitiger Durchführung beider Tests keine Ausscheidungsstörungen oder Konkurrenzphänomene zwischen den beiden Farbstoffen auftreten. Das Probenvolumen betrug für beide Tests jeweils 4 ml Blut. Zwischen den einzelnen Probenentnahmen wurde der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült.

3.3 Entnahme, Aufbereitung und Konservierung der Blutproben

Alle Blutproben wurden aus der Vena cava cranialis mittels eines Dauerkatheter (Subclavia-Katheter 1,5 x 2,0 mm, 30 cm; Fa. Vygon, Aachen) und eines externen Verlängerungsstückes (Fa. Vygon, Aachen) entnommen. Der Verweilkatheter wurde jeweils 2 Tage vor Beginn einer Versuchsperiode über die Vena jugularis implantiert.

Während der raschen Probenfolge bei den Farbstofftests wurde der Katheter mit steriler isotonischer NaCl-Lösung (Fa. Fresenius AG, Bad Homburg) gespült. Vor größeren Entnahmeintervallen wurde der Katheter mit steriler, isotoner Na-Citatlösung (Fa. Fresenius AG, Bad Homburg) gefüllt.

Der Plasmagewinnung dienten sterile Plasma-Monovetten 10 ml (Fa. Sarstedt, Nümbrecht), die mit NH_4 -Heparin in einer Mindestdosierung von 7,5 I.E./ml Blut beschichtet waren. Zur Serumgewinnung wurden Serum-Monovetten 10 ml (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) verwendet.

Unmittelbar nach der Probenentnahme wurden die Plasmamonovetten bis

zum Zentrifugieren in einem Eisbad gekühlt. Bei den Blutproben, die der Serumgewinnung dienten, wurde vorher die Gerinnung abgewartet. Alle Blutproben wurden anschließend bei 3.000 g zentrifugiert, und zwar zur Plasmagewinnung 10 Minuten beziehungsweise zur Serumgewinnung 15 Minuten lang. Die Plasma- und Serumüberstände wurden entweder sofort analysiert (BSP- und ICG-Konzentration) oder bis zur weiteren analytischen Verarbeitung in Polystyrol-Probenröhrchen (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) bei -20°C gelagert.

3.4. Biochemisch-analytische Methoden

3.4.1. Glucosebestimmung

Die Glucosebestimmung erfolgte mit einer standardisierten Test-Kombination der Firma Boehringer, Mannheim, nach der GOD-Perid Methode (Werner et al., 1970). Entsprechend der Arbeitsanleitung wurde bei jeder Probe eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Zur Überprüfung der Wiederfindung wurden verschieden konzentrierte Standardlösungen verwendet. Dabei ergaben sich bei Fünffach-Ansätzen folgende Wiederfindungen in Prozent:

$100,3 \pm 1,28$ (2,78 mmol/l), $100,2 \pm 1,28$ (4,17 mmol/l), $100,8 \pm 1,40$ (5,56 mmol/l).

3.4.2 Bestimmung der Freien Fettsäuren (FFS)

Die FFS wurden mittels eines Gemisches (10 ml) aus Isopropanol, n-Heptan und 1 M H_2SO_4 (40:10:1; v/v) (Dole, 1956) aus 2 ml Plasma extrahiert. Anschließend wurde nach der bei Annison (1960) beschriebenen Methode verfahren. Nach zweimaligem Ausschütteln des Extraktes mit n-Heptan erfolgte eine Vakuum eindampfung der Heptan-Flüssigkeitsphase bei 60°C. Der Trockenrückstand wurde in 4 ml Äthanol aufgenommen, mit 0,2 ml einer 0,05%igen äthanolischen Nilblauloridlösung (Braun, 1971) als Indikator versetzt und unter ständiger N_2 -Begasung mit einer 0,005 molaren alkoholischen KOH-Lösung titriert (Mikrobürette, Fa. Ströhlein).

Zur Ermittlung der Wiederfindung diente ein Palmitinsäure-Standard (20 mmol/l). Sie lag bei 10 Bestimmungen im Mittel bei $97,5 \pm 2,3\%$.

3.4.3. Gesamteiweiß- und Albuminbestimmung

Gesamteiweiß wurde im Plasma nach der Biuret-Methode (Weichselbaum, 1946) mit Hilfe einer Testkombination (Fa. Boehringer, Mannheim) in einem Autoanalyser (Hitachi 705) bestimmt.

Albumin wurde nach elektrophoretischer Auftrennung der Gesamtproteine auf einer Cellulose-Acetat-Folie densitometrisch bestimmt. Zur Serum-Eiweiß-Elektrophorese wurde die Geräte-, Folien- und Reagenzausrüstung der Fa. II, Bornheim, verwendet.*

3.4.4. Bromsulphthalein-Bestimmung

Die Bestimmung von Bromsulphthalein erfolgte nach der Methode von Quarfordt et al. (1971). Danach wurden 0,2 ml Serum mit 2 ml Aqua dest. verdünnt, anschließend mit 0,2 ml einer 0,5 molaren NaOH-Lösung versetzt und die Intensität des entstehenden BSP-Farbkomplexes bei einer Wellenlänge von 578 nm photometrisch (Ultrospec 4051, Fa. LKB Biochrom Ltd., Cambridge) gemessen. Es wurde bei allen Proben eine Doppelbestimmung vorgenommen.

Die Berechnung der Konzentrationen erfolgte mit Hilfe der folgenden Kurvengleichung (über einen Konzentrationsbereich von 23 mg/l bis 115 mg/l):

$$\text{Konzentration BSP (mg/l)} = \text{Extinktion} \times 158,228.$$

Die Eichkurve wies ein r von 0,9985 auf. Sie ermöglichte bei 5 verschiedenen BSP-Standardlösungen mit 5-fach Ansätzen eine Wiederfindung (%) von:

* Mein Dank gilt dem Labor der II. Medizin. Tierklinik für die Unterstützung bei der Durchführung der Bestimmungen.

$100,1 \pm 6,0$ (104 mg/l), $101,4 \pm 3,8$ (68,5 mg/l), $99,3 \pm 5,1$ (59,1 mg/l),
 $98,3 \pm 3,1$ (50,0 mg/l), $103,7 \pm 4,5$ (28,5 mg/l).

3.4.5. Indocyaningrün-Bestimmung

Die Konzentration des ICG im Plasma wurde bei 800 nm (Caesar et al., 1961) photometrisch (Ultrospec 4051, Fa. LKB Biochrom Ltd., Cambridge) direkt in Doppelansätzen bestimmt. Die Berechnung der Konzentrationen erfolgte ebenfalls über eine Eichkurve ($r = 0,9998$) nach folgender Formel (über einen Konzentrationsbereich von 3,5 mg/l bis 17,5 mg/l ermittelt):

$$\text{Konzentration ICG (mg/l)} = \text{Extinktion} \times 8,995.$$

Die Überprüfung der Eichkurve erfolgte mit 4 Standards analog zum BSP. Bei einem n von jeweils 5 Ansätzen ergab sich folgende Wiederfindung (%):

$103,9 \pm 5,6$ (12,4 mg/l), $101,2 \pm 5,1$ (8,7 mg/l), $98,0 \pm 3,9$ (6,1 mg/l),
 $98,9 \pm 6,5$ (5,3 mg/l).

3.5. Mathematische Grundlagen

3.5.1. Berechnung der Halbwertszeit (HWZ)

Die Halbwertszeit der BSP- beziehungsweise ICG-Elimination im Serum beziehungsweise Plasma wurde nach der Formel von Bonasch und Cornelius (1964) berechnet:

$$\text{HWZ} = \frac{\log 2}{\log C_1 - \log C_2} \cdot (t_2 - t_1), \text{ wobei } C_1 \text{ und } C_2$$

die Farbstoffkonzentration zum Zeitpunkt t_1 und t_2 sind. Die Halbwertszeit wurde nur für den ersten, bei semilogarithmischer Auftragung linearen Anfangsteil der Farbstoffeliminationskurven ermittelt. C_1 war stets die gemessene Farbstoffkonzentration zum Zeitpunkt $t_1 = 2'$ (BSP) beziehungsweise $t_1 = 2,5'$ (ICG) und C_2 diejenige zum Zeitpunkt $t_2 = 4'$ (BSP) beziehungsweise $5'$ (ICG).

3.5.2. 3-Kompartiment-Modell-Analyse

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Modell war ein 3-Kompartiment-Modell, das gegenüber dem von Molino und Milanese (1982) entwickelten 3-Kompartiment-Modells (1.2.3.3) modifiziert war (Abbildung 5). Die Änderung bestand darin, daß beim vorliegenden Modell der Farbstofffluß aus dem Kompartiment Kp_3 (Galle-Intestinum) in das Kompartiment Kp_2 (Leber) gleich Null gesetzt wurde. Eine derartige Parameterreduktion war notwendig geworden, weil die Meßdaten für die kinetischen Berechnungen nur einem Kompartiment (Blut) entstammten, und aus diesem Grund nur 5 verschiedene Flußkonstanten eindeutig identifizierbar waren (Berman und Schoenfeld, 1956). Die Berechnung dieser Modellparameter erfolgte mit Hilfe einer triexponentiellen Funktion der allgemeinen Form:

$C(t) = C_1 \cdot e^{-K_1 \cdot t} + C_2 \cdot e^{-K_2 \cdot t} + C_3 \cdot e^{-K_3 \cdot t}$, die der im Plasma bzw. Serum zu beobachtenden Farbstoffelimination zugrunde gelegt worden war. C bedeutet dabei die Farbstoffkonzentration im Plasma beziehungsweise Serum zum Zeitpunkt t . C_1 , C_2 und C_3 entsprechen den Anfangskonzentrationen in den 3 Kompartimenten, die sich bei Extrapolation der einzelnen Exponentialfunktionen auf den Zeitpunkt $t = 0$ ergeben würden. K_1 , K_2 und K_3 sind die Eliminationskonstanten der einzelnen Exponentialfunktionen.

Die computergestützte (Wang PC 720C) Berechnung der 5 verschiedenen Farbstoffflußraten (als Clearanceraten) erfolgte mittels eines von der Firma Thomae, Biberach, entwickelten Rechenprogrammes, unter Einbeziehung des mit Hilfe eines iterativen Regressionsverfahrens (nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate = "least square"-Methode) ermittelten Differentialgleichungssystems (siehe oben). Als Gütekriterium der Funktionsanpassung an die Meßwerte diente die Summe der Abweichungsquadrate sowie der Korrelationskoeffizient, der meist bei $r = 0,990$ lag. Die Rechenoperationen, mit denen aus der analytischen Lösung (= Differentialgleichung) des vorgegebenen linearen 3-Kompartiment-Modells die einzelnen Flußraten R (l/min) erhalten werden, gehen auf die Angaben von Heinzel et al. (1977) zurück.

Um das unterschiedliche Gewicht der Versuchstiere zu berücksichtigen, wurden die berechneten Volumenflußraten auf ein Kilogramm Körpergewicht bezogen, so daß die Flußraten die Dimension $ml \times min^{-1} \times Kg^{-1}$ er-

hielten. Die physiologische Interpretation und die Zusammenhänge der einzelnen modellspezifischen Flußraten war wie folgt:

Der Volumenflußrate R_{12} vom Blut-Kompartiment in das Leber-Kompartiment lag der Begriff der Plasmaclearance zugrunde. Sie gibt an, wieviel Plasma in einer Minute von dem Farbstoff gereinigt wird und entspricht im allgemeinen der hepatozellulären Aufnahme­rate. Die Volumenflußrate R_{23} von der Leber in das Galle-Intestinum-Kompartiment ergibt sich aus der Differenz der Plasma-Clearance und der hepatoplasmatischen Refluxrate R_{21} von der Leber in das Blutgefäßsystem und entspricht der hepatobiliären Eliminationsrate. Die Flußrate R_{3e} , die den irreversiblen Farbstoffverlust aus dem durch das Modell definierte System in das Intestinum darstellt, und als einziger Modellparameter auch modellunabhängig, zum Beispiel über die Farbstoffdosis und das Integral der Differentialgleichung ($D = \int_0^T \cdot C \cdot dt$) der Farbstoffelimination im Plasma bzw. Serum ermittelt werden kann, ist gleich der Differenz aus hepatobiliärer Elimination R_{23} und dem biliär-(intestinal-)plasmatischen Reflux R_{31} . Somit ergibt sich für die einzelnen Volumenflußraten folgender Zusammenhang:

$$R_{3e} = R_{12} - R_{21} - R_{31} = R_{23} - R_{31}$$

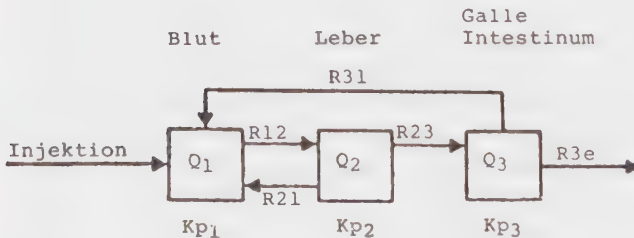


Abbildung 5: Modifiziertes Drei-Kompartiment-Modell für Farbstoffe mit hepatobiliärer Elimination.

Kp: Kompartiment

Q : Farbstoffmenge mit identischem kinetischen Verhalten

R : Volumenflußrate

(Nähere Erläuterungen siehe 3.5.2.)

3.6. Statistik

Soweit die Ergebnisse nicht in Form von Einzelwerten dargestellt werden, werden sie als Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichungen ($\pm s$) und Variationskoeffizienten (VK) wiedergegeben. Zur Prüfung von Unterschieden zwischen abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Sachs, 1971) angewendet. Als signifikant galten dabei Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p von $\leq 0,05$ bei einseitiger Fragestellung.

Die Beurteilung von Korrelationen zwischen zweidimensionalen Stichproben (x_i, y_i) erfolgte anhand des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten r (Sachs, 1972). Mit diesem r wurde aus einer Signifikanztafel (Documenta Geigy) die entsprechende Signifikanzstufe ermittelt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ galt ein Zusammenhang als signifikant.

4. Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in der Art, daß der jeweilige metabolische Zustand zunächst anhand der Plasmaspiegel typischer Metabolite (Freie Fettsäuren, Glucose, Gesamteiweiß, Albumin) charakterisiert wird. Der Einfluß der unterschiedlichen Stoffwechselbelastungen auf die Elimination von Bromsulphthalein und Indocyaningrün wird sowohl anhand ihrer Serum- bzw. Plasmahalbwertszeit als auch anhand modellspezifischer fraktioneller Clearanceraten besprochen. Die Ergebnisse werden nachfolgend, teils als Einzelergebnisse, teils in Form von Mittelwerten mit Standardabweichung wiedergegeben. Im Falle von Mittelwertsangaben sind die Einzelwerte dem Tabellenanhang zu entnehmen.

4.1. Fabstoffelimination bei Stoffwechselbelastung durch Adrenalin-/Noradrenalininjektionen

4.1.1. Konzentrationsverlauf von Glucose- und Freien Fettsäuren im Blutplasma

Tabelle 6 und Abbildung 6 geben den Verlauf der Glucosekonzentration im Plasma von unbelasteten und adrenalin-/noradrenalinbelasteten Tieren wieder. Bei den unbehandelten Tieren liegt die Glucosekonzentration während des Versuchszeitraumes auffällig niedrig bei einem Mittel von $3,34 \pm 0,11$ mmol/l. Auffällig ist weiterhin, daß bei den 4 Einzelmessungen der Variationskoeffizient mit dem Abstand zur Morgenfütterung kleiner wird. Bereits 5 Minuten nach den ersten 2 Injektionen (9:35) von Adrenalin/Noradrenalin steigt der Glucosespiegel sprunghaft an und erreicht um 10:15, also 5 Minuten nach der 4. Mischinjektion seinen höchsten Wert. Die Zunahme der Glucosekonzentration ist im gesamten Beobachtungszeitraum mit $p < 0,05$ signifikant. Gegenüber den unbelasteten Tieren kommt es bei Adrenalin-/Noradrenalinbelastung zu einer maximalen Steigerung des Glucosespiegels um durchschnittlich 140% an den Tagen des BSP-Tests beziehungsweise um 170% an den Tagen des ICG-Tests. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß an den Tagen, an denen der ICG-Test durchgeführt wurde,

Tabelle 6

Glucosespiegel im Plasma bei unbehandelten und adrenalin-/noradrenalin-behandelten Zwergziegen (n = 6)

Tageszeit	unbehandelt			
	9:00	10:00	11:00	12:00
$\bar{x}$ (μmol/l)	3,28	3,26	3,50	3,33
$\pm s$	0,42	0,33	0,27	0,24
VK %	12,8	10,1	7,7	7,2

Tageszeit	adrenalin-/noradrenalinbehandelt* (BSP-Testtage)					
	9:00	9:35	10:00	10:15	11:00	11:30
$\bar{x}$ (μmol/l)	3,08 ^a	6,86 ^b	6,87 ^c	7,40 ^d	6,35 ^e	5,53 ^f
$\pm s$	0,23	1,15	1,14	1,19	1,24	1,06
VK %	7,5	16,8	16,6	16,1	19,5	19,2

Tageszeit	adrenalin-/noradrenalinbehandelt* (ICG-Testtage)					
	9:00	9:35	10:00	10:15	11:00	11:30
$\bar{x}$ (μmol/l)	3,39 ^a	8,33 ^b	7,61 ^c	9,23 ^d	7,40 ^e	6,12 ^f
$\pm s$	0,42	2,30	1,61	2,75	2,06	1,73
VK %	12,4	27,6	21,2	29,8	27,8	28,3

a-b, a-c, a-d, a-e, a-f p < 0,05
c-d, d-e, e-f p < 0,05

* Die vier Adrenalin-/Noradrenalininjektionen wurden zwischen 9:00 und 10:10 Uhr durchgeführt.

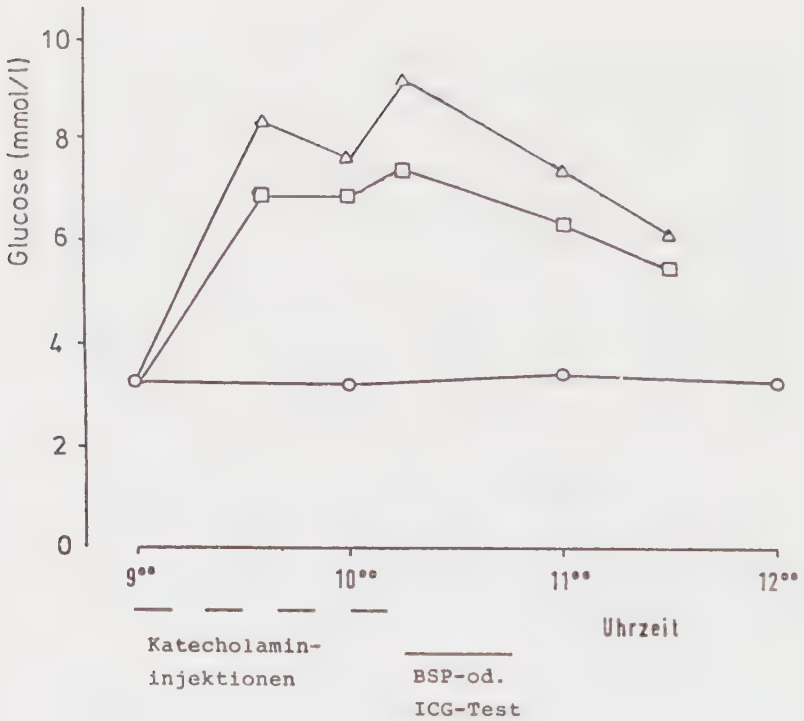


Abbildung 6: Auswirkung einer fraktionierten i.v. Injektion eines Adrenalin-/Noradrenalingemisches (16,2 und 12,6 $\mu\text{g/kg}$) auf die Glucosekonzentration im Blutplasma von Zwergziegen. (vgl. auch Tabelle 6)

O = unbehandelte Tiere

□ = katecholaminbehandelte Tiere (BSP-Testtage)

Δ = katecholaminbehandelte Tiere (ICG-Testtage)

nicht nur die mittlere Glucosekonzentration, sondern auch der Variationskoeffizient sowohl im unbelasteten Zustand, und zwar unmittelbar vor der Farbstoffinjektion, als auch nach Katecholaminbelastung signifikant ($p < 0,05$) höhere Werte zeigen als an den Tagen des BSP-Tests, obwohl zur Vermeidung von Gewöhnungseffekten und witterungsbedingten Einflüssen der Versuch im Lateinquadrat (Tabelle 4) durchgeführt wurde. Die Verdopplung des Variationskoeffizienten jeweils nach Behandlung war dagegen erwartbar.

50 Minuten nach der letzten Katecholamininjektion (11:00) nimmt der Glucosespiegel bereits wieder signifikant ($p < 0,05$) ab und liegt bei beiden Behandlungen um 11:30 nur noch um durchschnittlich 80% über dem Ausgangswert.

Die Auswirkungen der Katecholamine auf die FFS sind in Tabelle 7 und Abbildung 7 dargestellt. Bei den unbelasteten Tieren liegt der FFS-Plasmaspiegel im Beobachtungszeitraum von drei Stunden in einem Bereich von $93 \mu\text{mol/l}$ bis $179 \mu\text{mol/l}$ beziehungsweise durchschnittlich bei $136 \mu\text{mol}$. Die hohe individuelle Variabilität, und zwar zu allen untersuchten Tageszeiten ist für FFS bei gefütterten Tieren nicht ungewöhnlich.

5 Minuten nach den ersten beiden Adrenalin-/Noradrenalininjektionen (9:35) sind die FFS bereits auf das Drei- bis Vierfache der Ausgangskonzentration angestiegen. Nach der 4. Injektion (10:15) erreicht der FFS-Spiegel ein signifikantes ($p < 0,05$) Maximum, das an den Tagen des BSP-Tests im Durchschnitt bei $620 \mu\text{mol/l}$ liegt. 50 beziehungsweise 80 Minuten nach der letzten Injektion (11:00 bzw. 11:30) hat der FFS-Spiegel wieder sein Ausgangsniveau erreicht. In Analogie zum Glucosespiegel führt die Katecholaminbehandlung an den Tagen des ICG-Tests auch bei den FFS zu wesentlich höheren Durchschnittswerten. Die unbehandelten Durchschnittswerte und alle Variationskoeffizienten verhalten sich dagegen unauffällig.

4.1.2. Halbwertszeit der Bromsulphthalein- und Indocyaningrün-Elimination im Serum bzw. Plasma

Die Halbwertszeit von BSP im Serum steigt zwar im Mittel von 0,89 min im unbelasteten Zustand um 20% auf 1,07 min. bei Adrenalin-/Noradrenalinbe-

Tabelle 7

Freie Fettsäuren im Plasma bei unbehandelten und adrenalin-/noradrenalin-behandelten Zwergziegen

Tageszeit	9:00	unbehandelt		
		10:00	11:00	12:00
Zeit (min)	0	60	120	180
$\bar{x}$ ($\mu\text{mol/l}$)	156,6	92,9	114,2	179,1
$\pm s$	46,3	25,0	39,5	92,3
VK (%)	29,6	26,9	34,6	55,0

adrenalin-/noradrenalinbehandelt* (BSP-Testtage)

Tageszeit	9:00	9:35	10:00	10:15	11:00	11:30
$\bar{x}$ ($\mu\text{mol/l}$)	167,8 a	546,9 b	518,9 c	619,5 d	162,8 e	120,0
$\pm s$	58,0	218,6	244,2	302,0	86,9	42,7
VK (%)	34,6	40,0	47,1	48,8	53,4	35,5

adrenalin-/noradrenalinbehandelt* (ICG-Testtage)

Tageszeit	9:00	9:35	10:00	10:15	11:00	11:30
$\bar{x}$ ($\mu\text{mol/l}$)	146,6 a	627,1 b	554,0 c	778,1 d	178,5 e	141,5
$\pm s$	71,0	267,5	203,9	293,6	59,2	58,1
VK (%)	48,4	42,6	36,8	37,7	33,2	41,4

a-b, a-c, a-d $p < 0,05$

c-d, d-e $p < 0,05$

- * Die vier Adrenalin-/Noradrenalininjektionen wurden zwischen 9:00 und 10:10 Uhr appliziert.

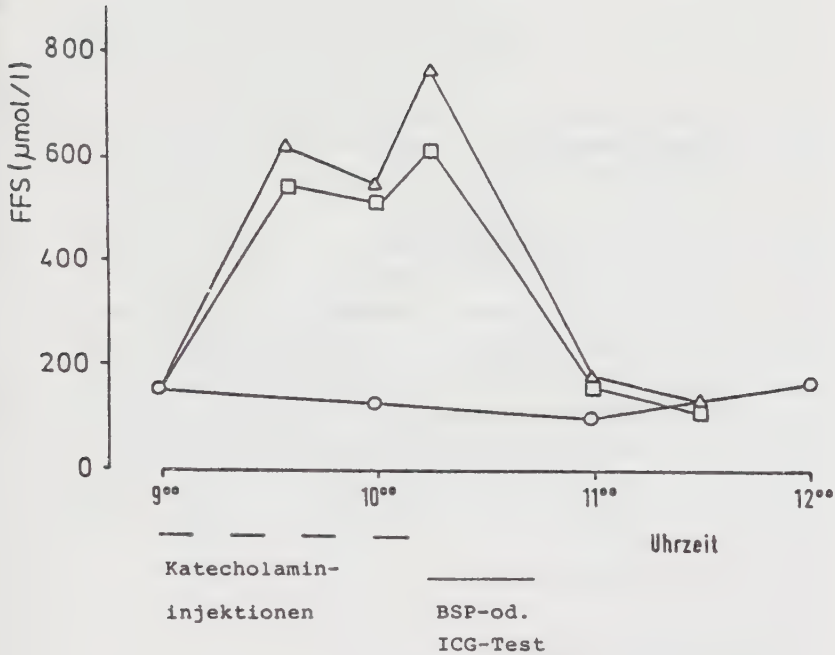


Abbildung 7: Auswirkung einer fraktionierten i.v. Injektion eines Adrenalin-/Noradrenalingemisches (16,2 und 12,6 $\mu\text{g/kg}$ auf die Konzentration der FFS im Blutplasma von Zwergziegen. (vgl. auch Tabelle 7).

○ = unbehandelte Tiere

□ = katecholaminbehandelte Tiere (BSP-Testtage)

△ = katecholaminbehandelte Tiere (ICG-Testtage)

lastung (Tabelle 8), es kann jedoch, da zwei der sechs Probanden bei Katecholaminbelastung eine gegenüber dem unbelasteten Zustand erniedrigte Serumhalbwertszeit aufweisen, nicht von einem signifikanten Anstieg gesprochen werden.

Ein derartiges, partiell abweichendes Verhalten trifft auch auf die Halbwertszeit von ICG im Plasma zu, bei der es nach Adrenalin-/Noradrenalinbelastung zu einer durchschnittlichen Zunahme von 17% auf 1,55 min (Tabelle 8) kommt. Auffallend ist, daß sowohl im unbelasteten Zustand als auch bei Adrenalin-/Noradrenalin ICG eine signifikant ($p < 0,05$) längere (um 48% bzw. 45%) HWZ als BSP aufweist.

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, führt bei beiden Farbstoff-Halbwertszeiten die Belastung mit Katecholaminen zu einer Verdoppelung des Variationskoeffizienten. Da die hepatische Farbstoffaufnahme unter anderem von der Leberdurchblutung (siehe 1.2) abhängt, und die Katecholamine neben der metabolischen auch eine zirkulatorische Wirkung besitzen, liegt die Zunahme der individuellen Schwankungsbreite wahrscheinlich auch in einer individuell unterschiedlichen Ansprechbarkeit der Blutgefäßrezeptoren gegenüber Adrenalin und Noradrenalin begründet.

4.1.3. 3-Kompartiment-Modell-Analyse

4.1.3.1. Bromsulphthaleinkinetik

In Tabelle 9 sind die Mittelwerte der einzelnen, modell-spezifischen, mit Hilfe der BSP-Serumeliminationsfunktion ermittelten Volumenflußraten von BSP dargestellt. Danach zeigt die hepatische Aufnahmerate R_{12} nach Adrenalin-/Noradrenalinbelastung keine signifikante Veränderung gegenüber dem unbelasteten Zustand. Bei beiden Zuständen überschreitet die hepatische Farbstoffaufnahme R_{12} die hepatobiliäre Ausscheidungskapazität R_{23} der Leber, so daß es zu einem hepatoplasmatischen Rückfluß R_{21} von BSP kommt. Dieser hepatoplasmatische Rückfluß weist sehr starke individuelle Unterschiede auf und beträgt im Mittel $3,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ bei unbelasteten und $4,6 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ bei adrenalin-/noradrenalinbelasteten Tieren. Relativ betrachtet fließen im unbelasteten Zustand 17,5% und bei Katecholaminbelastung 25% des von der Leber aufgenommenen

Tabelle 8

Halbwertszeit (min) der BSP- bzw. ICG-Elimination im Serum bzw. Plasma bei Zwergziegen im unbelasteten Zustand und bei Adrenalin- und Noradrenalinbelastung

Tier	unbelastet	Adrenalin-/Noradrenalin- belastung
BSP-Halbwertszeit		
A	0,83	1,49
B	0,81	1,01
C	0,89	0,88
D	0,88	1,06
E	1,09	0,94
F	0,84	1,04
$\bar{x}$	0,89	1,07
$\pm s$	0,10	0,22
VK (%)	11,2	20,6
ICG-Halbwertszeit		
A	1,41	2,21
B	1,30	1,43
C	1,45	1,38
D	1,47	1,30
E	1,10	1,36
F	1,16	1,61
$\bar{x}$	1,32	1,55
$\pm s$	0,16	0,34
VK (%)	12,1	21,9

Farbstoffes von der Leber ins Plasma zurück.

Die hepatobiliäre Ausscheidungsrate R_{23} ist bei beiden Zuständen gleich und liegt im Mittel bei $15,0 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Die biliär-(intestinal-) plasmatische Refluxrate R_{31} ist im Mittel bei beiden Zuständen gleich ($0,8 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$). Relativ gesehen fließen bei beiden Zuständen 5,3% des von der Leber in das Kompartiment Galle-Intestinum ausgeschiedenen Farbstoffes aus diesem Kompartiment in den Blutkreislauf zurück.

Auch der irreversible intestinale Verlust R_{3e} , der sich aus der Differenz der hepatobiliären Ausscheidungsrate und der biliär-(intestinal-) plasmatischen Refluxrate R_{31} ergibt, bleibt von der Adrenalin-/Noradrenalinbehandlung unbeeinflusst bei einem Wert von $14,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Alle Volumenflußraten mit Ausnahme des irreversiblen Verlustes R_{3e} weisen, wie es aus den Variationskoeffizienten in Tabelle 9 hervorgeht, sowohl im unbelasteten Zustand als auch bei Katecholaminbelastung sehr große individuelle Unterschiede auf. Die Ursache für die große Variation bei allen modell-abhängigen Flußraten dürfte darin liegen, daß kleine Abweichungen im BSP-Eliminationverlauf die von der Eliminationskurve beschriebene Fläche (als direktes Maß des irreversiblen Verlustes) nur sehr unbedeutend, die Differentialgleichung des Kurvenverlaufes als Grundlage der Modellparameterermittlung dagegen sehr nachhaltig beeinflussen.

4.1.3.2. Indocyaningrünkinetik

Die Mittelwerte der modellspezifischen fraktionellen Clearanceraten von ICG sind in Tabelle 9 dargestellt. Danach führt die Belastung mit Adrenalin/Noradrenalin zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme (26,5%) der hepatischen Aufnahme R_{12} (von $16,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ auf $12,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$).

Ebenso wie beim BSP übersteigt auch die hepatische Aufnahme R_{12} von ICG die hepatobiliäre Ausscheidungskapazität R_{23} der Leber. Es kommt bei beiden Stoffwechselzuständen zu einem hepatoplasmatischen Rückfluß R_{21} , der im unbelasteten Zustand 18,9% und bei Katecholaminbelastung 21,3% des von der Leber aufgenommenen Farbstoffes R_{12} ausmacht. Der hepatobiliären Ausscheidungsrate R_{23} von $13,3 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ im unbelasteten Zustand steht eine Rate von $9,5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ bei Adre-

naline-/Noradrenalinbehandlung gegenüber. Dies bedeutet eine behandlungsbedingte Abnahme der hepatobiliären ICG-Ausscheidung um durchschnittlich 32%. Relativ betrachtet bleibt jedoch die hepatobiliäre Ausscheidungsrate R23 von ICG im unbelasteten Zustand mit 81% und bei Adrenalin-/Noradrenalinbelastung mit 78% der hepatischen Aufnahme rate weitgehend unbeeinflusst. Man muß demnach davon ausgehen, daß der hepatoplasmatische Farbstoffrückfluß R21 nicht das Ergebnis einer limitierten hepatobiliären Farbstoffausscheidung R23 darstellt, sondern vielmehr einen festen, funktionellen, von der Aufnahme rate R12 abhängigen Bestandteil der BSP- und ICG-Kinetik.

Die biliär-(intestinal-)plasmatische Refluxrate R31 von ICG, die ebenso wie beim BSP eine sehr starke Variation aufweist, macht im unbelasteten Zustand rund 35% und bei Katecholaminbelastung rund 28% der hepatobiliären Ausscheidungsrate aus. Absolut gesehen ist dieser Rückfluß beim ICG mit $4,7$ beziehungsweise $2,7 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ rund sechs- beziehungsweise dreimal so groß wie beim BSP.

Der irreversible intestinale Verlust R3e von ICG ist bei Adrenalin-/Noradrenalinbelastung um 21% verringert. In Relation jeweils zur hepatischen Aufnahme R12 ergibt sich jedoch ein ziemlich gleichbleibender Anteil für den irreversiblen intestinalen Verlust R3e von 52,4% im unbelasteten beziehungsweise 55,7% im katecholaminbelasteten Zustand.

Bezüglich der Ursache für die große Variabilität bei den modellabhängigen ICG-Clearanceraten gilt das bereits beim BSP Gesagte.

Tabelle 9

Mittlere modellspezifische fraktionelle Clearanceraten R_{ij} von BSP und ICG bei unbehandelten und adrenalin-/noradrenalinbehandelten Zwergziegen ($n = 6$)

Flußrate R (ml x min ⁻¹ x kgKGW ⁻¹)	BSP		ICG	
	Normal- zustand	Adr.-/Noradr.- belastung	Normal- zustand	Adr.-Noradr.- belastung
$\bar{R}_{12}$	18,3	19,6	16,4 a	12,2 b
$\pm s$	3,6	4,9	5,9	4,8
VK (%)	19,7	25,0	36,0	39,3
$\bar{R}_{21}$	3,2	4,6	3,1	2,6
$\pm s$	2,6	4,0	2,7	2,1
VK (%)	81,3	87,0	87,1	80,8
$\bar{R}_{23}$	15,1	15,0	13,3 c	9,6 d
$\pm s$	2,4	2,2	3,6	3,4
VK (%)	15,9	14,7	27,1	35,8
$\bar{R}_{31}$	0,8	0,8	4,7	2,7
$\pm s$	0,5	0,6	2,7	2,0
VK (%)	62,5	75,0	57,4	74,1
$\bar{R}_{3e}$	14,2	14,2	8,6 e	6,8 f
$\pm s$	2,1	1,6	1,7	1,6
VK (%)	14,8	11,3	19,8	23,5

a-b, c-d, e-f $p < 0,05$

(Einzelwerte siehe Tabelle 20)

4.2. Farbstoffelimination bei Stoffwechselbelastung durch Futterentzug und Phlorizin-induzierte Glucosurie

4.2.1. Konzentrationsverlauf von Gesamteiweiß, Albumin, Glucose und Freien Fettsäuren im Plasma

Der Gesamteiweiß- und Albuminspiegel reagiert, wie in Tabelle 10 zu sehen ist, bereits nach 24-stündigem Futterentzug mit einer Abnahme von jeweils runden 7%. Signifikant werden die Abnahmen jedoch erst nach einer Verschärfung der katabolen Stoffwechselsituation durch längerfristiges Hungern und durch eine zusätzlich induzierte Glucosurie. Für das Gesamteiweiß beziehungsweise Albumin ergibt sich somit nach 96-stündigem Futterentzug und einer gleichzeitigen Glucosurie während der letzten 45 Stunden eine maximale mittlere Abnahme um 17,3% beziehungsweise 17,1% gegenüber dem jeweiligen Kontrollwert.

Die Auswirkungen des Nahrungsentzuges, sowie der Glucosurie auf die Konzentration der Freien Fettsäuren (FFS) und den Glucosespiegel im Blutplasma sind in Tabelle 11 und Abbildung 8 dargestellt.

Danach nimmt die mittlere FFS-Konzentration bereits nach 24-stündigem Hungern signifikant zu (+ 107%) und erreicht bei 96 Stunden ein Maximum (+ 695% des Kontrollwertes). Drei Tiere (B, C, G) haben jedoch das Maximum der FFS-Konzentration bereits nach 72 Stunden erreicht. Die deutlichste absolute Zunahme des mittleren FFS-Spiegels liegt zwischen der 48. und 72. Stunde (siehe Abbildung 8), also nach Induktion der Glucosurie. In Einzelfällen erfolgt die deutlichste Veränderung des FFS-Spiegels auch bereits nach 24-stündigem Hungern (Tier F) oder erst nach 96 Stunden (Tier A).

Interessant ist, daß der Variationskoeffizient der mittleren FFS-Spiegel im Normalzustand am größten ist, während der Hungerphase deutlich abnimmt und nach 96 h, also bei stark katabolem Stoffwechselzustand am niedrigsten ist. Orientiert man sich am FFS-Spiegel im Blutplasma, so ist durch Nahrungsentzug eine wesentlich bessere Standardisierung des Tiermaterials zu erzielen als durch Fütterung.

Der Glucosespiegel zeigt sich durch die 48-stündige Hungerperiode nahezu unbeeinflusst (siehe Tabelle 11 und Abbildung 8). Nur zum Zeitpunkt 24 h deutet sich eine vorübergehende Abnahme (- 6%) an. Zur 72. Hungerstunde,

Tabelle 10

Gesamteiweiß- und Albuminspiegel im Blutplasma von Zwergziegen bei Nahrungsentzug und Glucosurie

Tier	gefüttert	hungernd		hungernd + Glucosurie	
		24 h	48 h	72 h	96 h
Gesamteiweiß (g/l)					
A	69	59	61	53	52
B	63	58	57	54	51
C	63	59	55	55	52
D	60	58	57	53	49
E	59	59	56	52	46
F	52	43	44	41	37
G	53	53	51	43	47
$\bar{x}$	57,8	55,6	54,4*	50,1*	47,7*
$\pm s$	5,9	5,9	5,5	5,7	5,3
VK (%)	9,9	10,6	10,1	11,4	11,1
Albumin (g/l)					
A	36,6	32,8	33,9	30,6	29,3
B	32,7	32,8	34,3	30,5	28,1
C	36,8	34,7	34,3	32,7	30,5
D	35,2	31,8	30,9	30,0	27,8
E	34,2	36,7	35,6	33,2	30,1
F	30,6	25,3	25,5	24,1	21,1
G	36,1	32,1	32,1	29,1	32,1
$\bar{x}$	34,6	32,3	32,4	30,0*	28,4*
$\pm s$	2,3	3,5	3,4	3,0	3,5
VK (%)	6,6	10,8	10,5	10,0	12,3

* : zum Kontrollwert signifikant ($p < 0,05$) verschieden.

also nach zusätzlicher Induzierung einer Glucosurie, fällt der Glucosespiegel dagegen signifikant ($p < 0,01$) ab und zwar um 31% gegenüber dem 48-Stunden-Mittelwert. 72 Stunden nach Beginn des Futterentzuges ist ein signifikantes ($p < 0,05$) Minimum des Glucosespiegels erreicht. Wie der 96-Stunden-Glucosespiegel zeigt (siehe Tabelle 11 und Abbildung 8), ist der Zwergziegenorganismus trotz deutlich verschärfter Stoffwechsellaage offensichtlich noch befähigt, den Glucosespiegel auf einem, zwar deutlich niedrigeren, Niveau homöostatisch zu regulieren.

Tabelle 11

Freie Fettsäure- und Glucosespiegel im Plasma bei Zwergziegen bei Nahrungsentzug und Glucosurie

	gefüttert	hungernd		hungernd + Glucosurie	
Tier		24 h	48 h	72 h	96 h
Freie Fettsäuren (µmol/l)					
A	254,7	256,8	595,5	929,6	1903,8
B	288,2	384,5	960,3	1879,0	1701,2
C	196,1	664,0	1149,0	2152,7	1848,5
D	354,5	473,2	513,9	1231,2	1624,1
E	112,4	456,7	576,3	1705,6	1878,6
F	45,9	538,8	708,6	772,9	995,5
G	334,0	516,9	673,9	1112,8	1071,4
$\bar{x}$	226,5 a	470,1 b	739,6 c	1397,7 ^d	1574,7 e
$\pm s$	114,8	127,5	230,9	518,8	383,6
VK (%)	50,7	27,1	31,2	37,1	24,4
	a-b, a-c, a-d, a-e b-c, c-d d-e		p < 0,01 p < 0,01 n.s.		
Glucose (mmol/l)					
A	3,96	3,20	3,51	2,26	2,64
B	3,80	3,42	3,65	2,61	2,86
C	3,75	3,78	3,24	2,59	2,72
D	3,75	3,41	4,06	2,36	2,54
E	3,48	3,24	3,68	2,39	2,34
F	3,44	3,35	3,65	2,34	2,59
G	3,68	3,87	3,59	2,80	3,05
$\bar{x}$	3,69 a	3,47 b	3,63 c	2,48 d	2,68 e
$\pm s$	0,18	0,26	0,24	0,19	0,24
VK (%)	4,9	7,5	6,6	7,7	9,0
	a-d, b-d, c-d a-e, b-e, c-e d-e n.s.: nicht signifikant		p < 0,01 p < 0,01 p < 0,05		

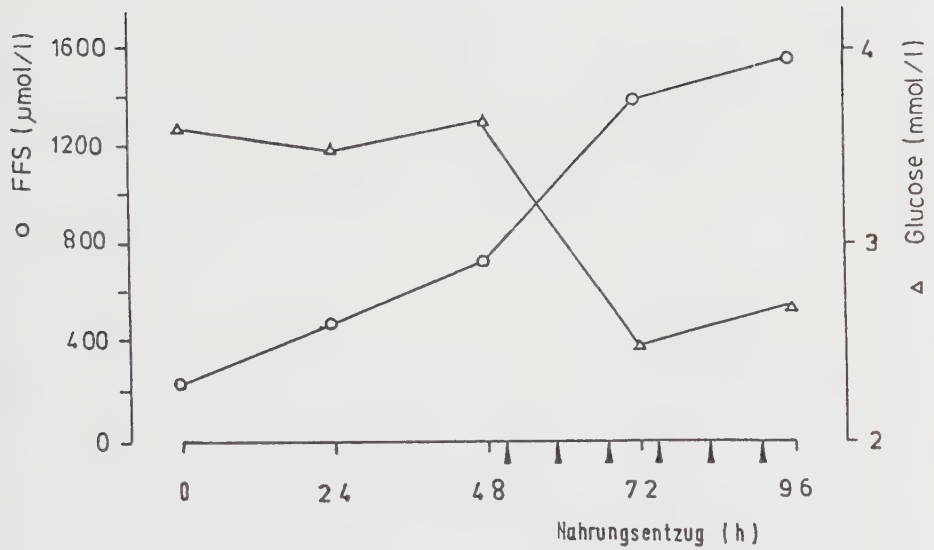


Abbildung 8: Auswirkung von Nahrungsentzug und Glucosurie ($\blacktriangledown$ = Phlorizininjektion) auf die Konzentration von Glucose und Freien Fettsäuren im Blutplasma von Zwergziegen. (Mittelwerte, vgl. Tabelle 11)

4.2.2. Halbwertszeit der Bromsulphthalein- bzw. Indocyaningrün-Elimination im Serum bzw. Plasma

Zur Berechnung der Halbwertszeit der Elimination beider Farbstoffe wurde nur der bei halblogarithmischer Darstellung sich ergebende lineare Anfangsteil der Eliminationskurve herangezogen. Wie die Beispiele in Abbildung 9 und 10 zeigen, war dieser lineare Abschnitt nur während der ersten vier bis acht Minuten post injectionem zur beobachten. Die Anzahl der Meßwerte, die diesen Verlauf repräsentieren, lag demnach zwischen 4 und 8.

4.2.2.1. Bromsulphthalein-Halbwertszeit

Wie aus Tabelle 12 hervorgeht, tritt bereits nach 24-stündigem Nahrungsentzug eine signifikante ($p < 0,05$) Verlängerung der HWZ, und zwar um durchschnittlich 41% ein. Zwischen der 24. und 48. Stunde ist keine weitere signifikante Veränderung mehr festzustellen. Zur 72. Stunde, also im zeitlichen Zusammenhang mit der induzierten Glucosurie, tritt wiederum eine deutliche und signifikante ($p < 0,01$) Verlängerung der HWZ (Verdoppelung gegenüber den gefütterten Tieren) auf. Zur 96. Stunde ist keine wesentliche Veränderung mehr festzustellen.

Vergleicht man die Kontroll-BSP-Halbwertszeiten, die vor der Hunger- und Phlorizin-Behandlung erzielt wurden, mit denen vor der Katecholaminbelastung (Tabelle 8), so zeigt sich, daß bei ersteren die BSP-HWZ um durchschnittlich 37% höher liegt. Ein ähnlicher Unterschied tritt bei den beiden ICG-HWZ-Kontrolluntersuchungen - wie nachfolgend zu sehen sein wird - nicht auf. Eine Ursache für den Unterschied bei den beiden BSP-Kontroll-Halbwertszeiten ist nicht erkennbar.

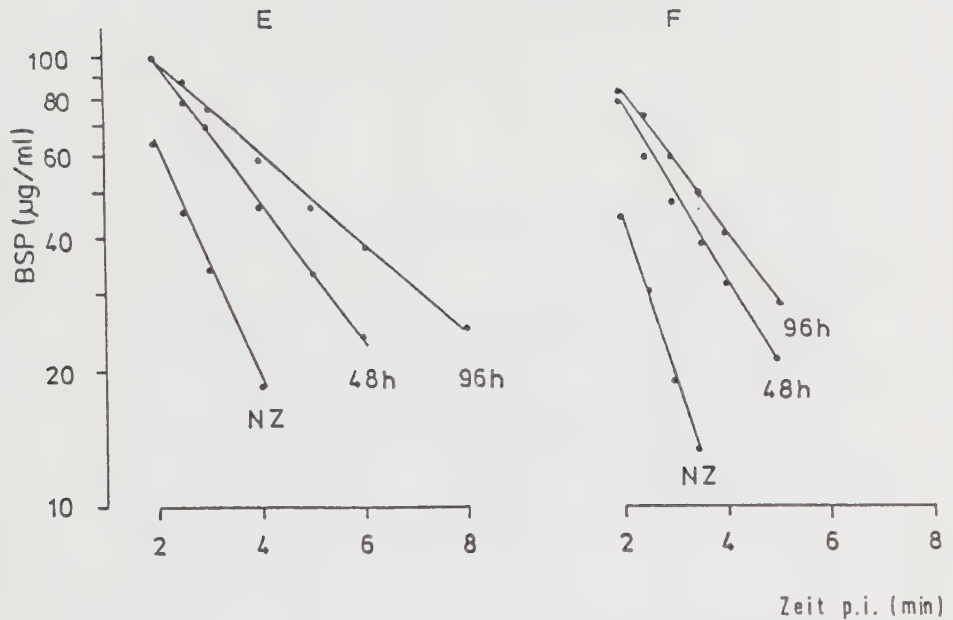


Abbildung 9: Halblogarithmische Darstellung der initialen BSP-Elimination im Blutserum von Zwergziegen mit unterschiedlicher Stoffwechselausgangslage (am Beispiel der Tiere E und F).

NZ = Normal(Kontroll-)-Zustand

48h= 48stündiges Hungern

96h= 96stündiges Hungern + Glucosurie

Tabelle 12

Halbwertszeit der Bromsulphthalein- und Indocyaningrün-Elimination im Serum bzw. Plasma von Zwergziegen bei Nahrungsentzug und Glucosurie

	gefüttert	hungernd		hungernd + Glucosurie	
Tier		24 h	48 h	72 h	96 h
BSP-HWZ (min)					
A	1,36	1,62	1,77	3,43	3,63
B	1,27	1,83	1,91	2,43	2,42
C	1,05	1,70	1,19	2,44	2,38
D	1,62	1,60	1,87	1,96	2,48
E	1,11	1,96	1,98	2,60	3,06
F	0,88	1,91	1,51	1,78	1,95
G	1,26	1,43	1,53	1,68	1,62
$\bar{x}$	1,22 a	1,72 b	1,68 c	2,33 d	2,51 e
$\pm s$	0,24	0,19	0,28	0,60	0,67
VK (%)	19,7	11,0	16,7	25,8	26,7
	a-b	p < 0,05			
	c-d	p < 0,01			
	b-c, d-e	n.s.			
ICG-HWZ (min)					
A	1,26	2,03	2,17	3,63	4,00
B	1,48	1,69	2,25	2,61	2,55
C	1,21	1,80	1,96	2,74	2,78
D	1,48	1,84	1,82	2,53	2,76
E	1,65	2,02	2,29	3,43	2,98
F	1,26	1,89	1,98	2,32	2,10
G	1,59	1,57	1,52	2,35	2,57
$\bar{x}$	1,42 a	1,83 b	2,00 c	2,80 d	2,82 e
$\pm s$	0,18	0,17	0,27	0,52	0,67
VK (%)	12,7	9,3	13,5	18,6	23,8
	a-b	p < 0,05			
	c-d	p < 0,01			
	b-c, d-e	n.s.			
	n.s.: nicht signifikant				

4.2.2.2. Indocyaningrün-Halbwertszeit

Wie aus Tabelle 12 zu ersehen ist, tritt bereits nach 24-stündigem Nahrungsentzug eine signifikante ($p < 0,05$) Verlängerung der HWZ um durchschnittlich 39% ein. Die weitere Verschlechterung nach 48 Stunden ist unwesentlich. Eine signifikante ($p < 0,01$) Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von ICG (Verdoppelung gegenüber der Kontrolle) kann erst wieder nach 72 Stunden, das heißt nach einer drastischen Verschärfung des katabolen Stoffwechselzustandes durch Phlorizin, festgestellt werden. Zwischen der 72. und 96. Stunde ist nur noch bei einzelnen Tieren (A, D, G) eine weitere Verschlechterung der HWZ zu beobachten. Im Mittel bleibt die HWZ konstant.

Ein Vergleich der BSP- und ICG-Elimination anhand der Serum- bzw. Plasmahalbwertszeit ergibt, daß die erste schnelle Phase der Farbstoffelimination beim ICG bei allen Zuständen im Durchschnitt um 6,5% bis 20% langsamer verläuft. Zum Zeitpunkt $t = 48$ h, 72 h und 96 h ist dieser Unterschied mit $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ signifikant.

Bei den Variationskoeffizienten der Stoffwechselstatus-spezifischen Mittelwerte (siehe Tabelle 12) fällt auf, daß diese durch den Nahrungsentzug gegenüber dem Normalzustand deutlich abnehmen, aber mit der zusätzlichen Induzierung der Glucosurie wieder zunehmen und zwar sogar über die Werte des Kontrollzustandes hinaus. Festzuhalten ist außerdem, daß der BSP-Test bei der gemittelten HWZ immer einen größeren Variationskoeffizienten aufweist als der ICG-Test.

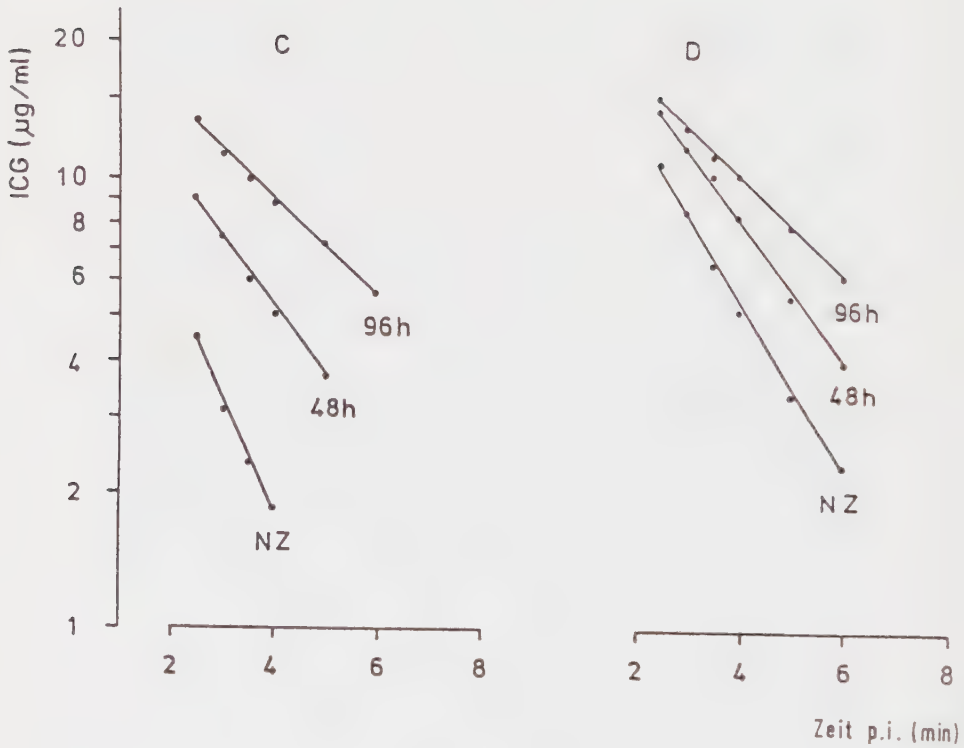


Abbildung 10: Halblogarithmische Darstellung der initialen ICG-Elimination im Blutplasma von Zwergziegen mit unterschiedlicher Stoffwechselausgangslage (am Beispiel der Tiere C und D)

NZ = Normal (Kontroll-) - Zustand

48h = 48stündiges Hungern

96h = 96stündiges Hungern + Glucosurie

4.2.3. Beziehungen zwischen Farbstoffelimination (HWZ) und der Konzentration von Glucose und Freien Fettsäuren im Plasma

Unter Berücksichtigung aller Individualwerte bei den 5 verschiedenen Stoffwechsellagen (Normalzustand, 24 h Hungern, 48 h Hungern, 72 h Hungern und Glucosurie, 96 h Hungern und Glucosurie) ergibt sich für die BSP-HWZ und für die ICG-HWZ eine hoch signifikante negative lineare Beziehung zum Glucosespiegel (Tabelle 13).

Zwischen der BSP- und ICG-Halbwertszeit sowie den FFS besteht dagegen eine positive, nicht lineare Beziehung, die sich aber durch logarithmische Transformation der FFS-Werte in eine hoch signifikante, lineare Korrelation überführen läßt.

Die Regression der linearisierten Beziehung zwischen der BSP- bzw. der ICG-Halbwertszeit und den FFS-Spiegeln ist unter Angabe der 95%-Vertrauensgrenze in Abbildung 11 bzw. 12 dargestellt. Danach ist die Beziehung beim ICG geringgradig steiler (Regressionskoeffizient $b_{ICG} = 1,35$ bzw. $b_{BSP} = 1,21$). Nimmt man die FFS-Konzentration als Maß für die energetische Stoffwechselsituation, so bedeutet der Regressionsunterschied, daß die ICG-Elimination etwa empfindlicher auf energetische Veränderungen reagiert.

Tabelle 13

Korrelationskoeffizient r und Signifikanz p der Beziehung zwischen der Halbwertszeit von BSP bzw. ICG und der Glucose- bzw. FFS-Konzentration im Plasma bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie

Korrelation	Stichprobenumfang n	Korrelationskoeffizient r	
		BSP	ICG
HWZ/Glucose	35	-0,703*	-0,798*
HWZ/log FFS	35	0,727*	0,764*

* $p < 0,001$

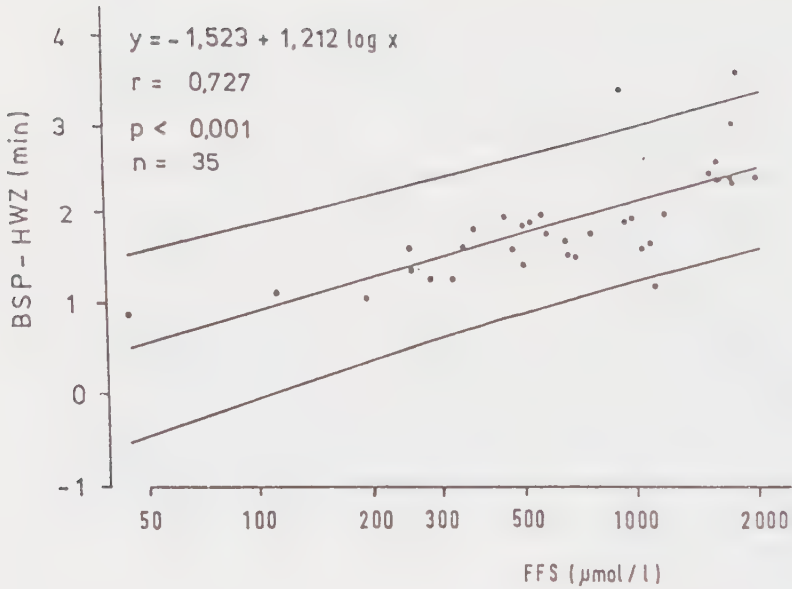


Abbildung 11: Regression (mit 95% Konfidenzbereich) der Beziehung zwischen der logarithmierten Konzentration der FFS im Plasma und der BSP-HWZ bei Zwergziegen mit unterschiedlicher Stoffwechsellaage.

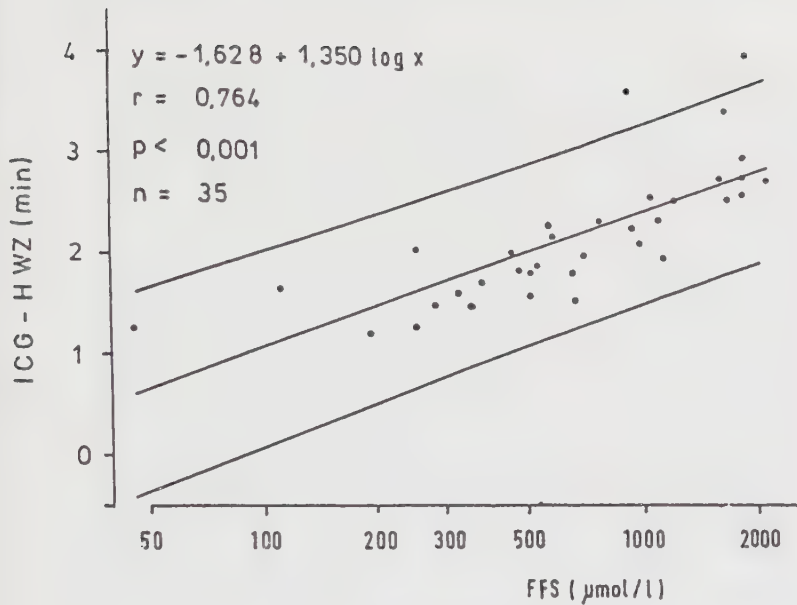


Abbildung 12: Regression (mit 95% Konfidenzbereich) der Beziehung zwischen der logarithmierten Konzentration der FFS im Plasma und der ICG-HWZ bei Zwergziegen mit unterschiedlicher Stoffwechsellaage.

4.2.4. Die Kompartiment-Modell-Analyse

4.2.4.1. Verlauf und Gesamtdauer der Bromsulphthalein- bzw. Indocyanin-grün-Elimination im Serum bzw. Plasma

Der Einfluß des Stoffwechselstatus auf den gemessenen bzw. berechneten (-, --, ---) Konzentrationsverlauf von BSP bzw. ICG im Serum bzw. Plasma ist in Abbildung 13 bzw. 14 dargestellt. Danach geht mit der Verschärfung des katabolen Stoffwechselzustandes eine Verflachung der Eliminationskurven einher.

In Tabelle 14 sind die Eliminationszeiten für BSP und ICG bei den einzelnen Zuständen dargestellt. Dabei ist unter Eliminationszeit die Zeit zu verstehen, innerhalb der die Farbstoffkonzentration auf einen Wert von 2 µg/ml beim BSP und 0,5 µg/ml beim ICG abnimmt. Diese Konzentrationen stellen die jeweiligen Grenzen einer hinreichend genauen Meßbarkeit dar und entsprechen beim BSP bzw. beim ICG ungefähr 3% bzw. 5% der zum Zeitpunkt $t_0 = 2'$ bzw. 2,5' gemessenen Anfangskonzentration. Wie aus der Tabelle hervorgeht, nimmt beim BSP und beim ICG die Eliminationszeit mit Verschärfung der katabolen Stoffwechsellaage signifikant ($p < 0,05$) zu. So ist bereits 24 Stunden nach der letzten Fütterung beim BSP bzw. ICG eine Zunahme der Eliminationszeit um durchschnittlich 29% bzw. 57% festzustellen. Zum Zeitpunkt 96 Stunden beträgt die Zunahme gegenüber dem Normalzustand bereits 105% bzw. 95%.

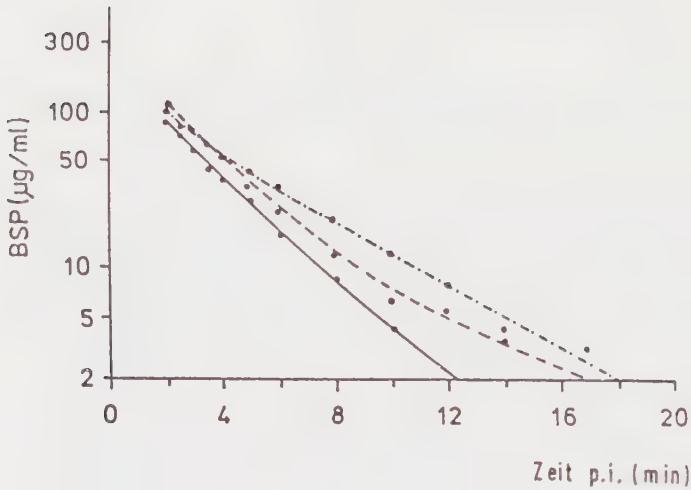
Bei einem Vergleich der Eliminationszeiten von BSP und ICG fällt auf, daß die Ausscheidung von ICG bei allen Zuständen wesentlich langsamer ($p < 0,01$) erfolgt, daß sie meistens eine größere individuelle Variabilität aufweist, und daß sie nicht stetig zunimmt, sondern zwischen 24 h und 48 h bzw. zwischen 72 h und 96 h ein Plateauverhalten zeigt.

Tabelle 14

Eliminationszeiten für Bromsulphthalein und Indocyaningrün bei Zwerg-
ziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie

gefüttert		hungernd		hungernd + Glucosurie	
Tier		24 h	48 h	72 h	96 h
Eliminationszeit (min) für BSP					
A	9,2	11,0	12,1	22,0	22,0
B	8,5	11,3	14,4	15,4	16,4
C	7,4	10,0	16,5	17,2	19,4
D	12,2	11,4	16,8	18,4	20,0
E	10,5	13,4	16,2	18,5	23,4
F	7,2	14,5	15,8	16,5	19,8
G	10,2	12,7	12,7	12,0	12,4
$\bar{x}$	9,3 a	12,0 b	14,9 c	17,1 d	19,1 e
$\pm s$	1,8	1,6	1,9	3,0	3,7
VK (%)	19,4	13,3	12,8	17,5	19,4
a-b, b-c, c-d, d-e		p < 0,05			
Eliminationszeit (min) für ICG					
A	11,0	35,3	18,5	29,1	35,0
B	17,5	22,6	30,1	33,9	25,4
C	25,6	35,0	40,7	40,2	30,3
D	15,2	18,8	23,7	29,1	28,8
E	13,5	25,2	24,3	42,0	45,7
F	10,1	25,0	16,3	27,5	26,5
G	21,9	16,1	19,6	27,4	32,7
$\bar{x}$	16,4 a	25,4 b	24,7 c	32,7 d	32,1 e
$\pm s$	5,7	7,4	8,0	5,7	7,0
VK (%)	34,8	29,1	34,0	17,4	21,8
a-b		p < 0,05			
c-d		p < 0,01			
b-c, d-e		n.s.			
n.s.: nicht signifikant					

Ziege D



Ziege E

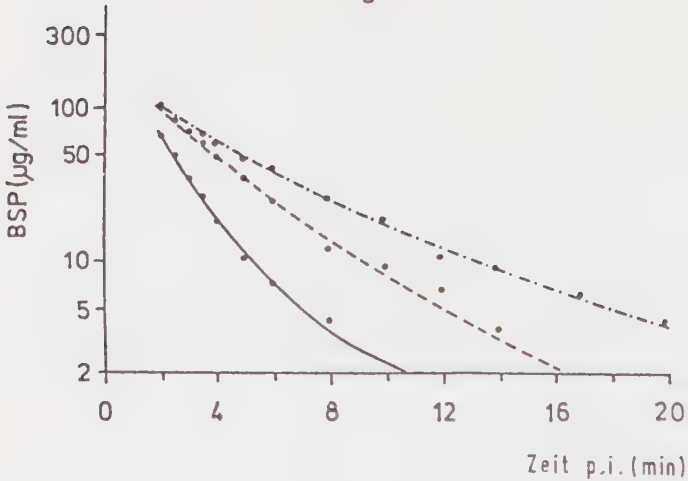


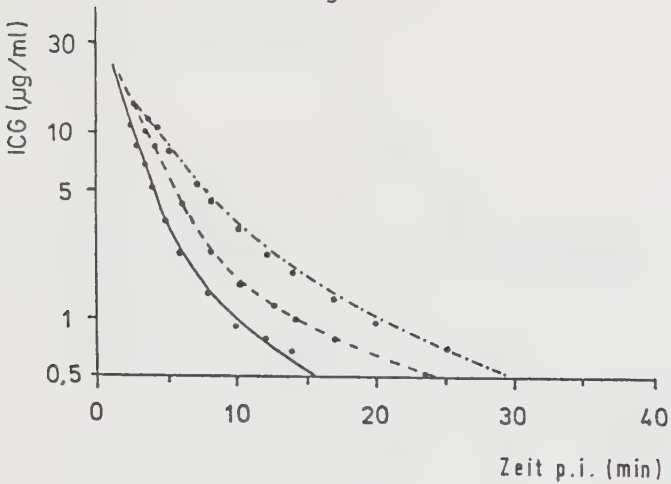
Abbildung 13: Gemessener und berechneter Konzentrationsverlauf von BSP im Serum von Zwergziegen (Tiere D und E) bei unterschiedlicher Stoffwechsellaage.

— Normalzustand; - - - 48stündiger

Nahrungsentzug; - · - · 96stündiger

Nahrungsentzug + Glucosemangel

Ziege D



Ziege E

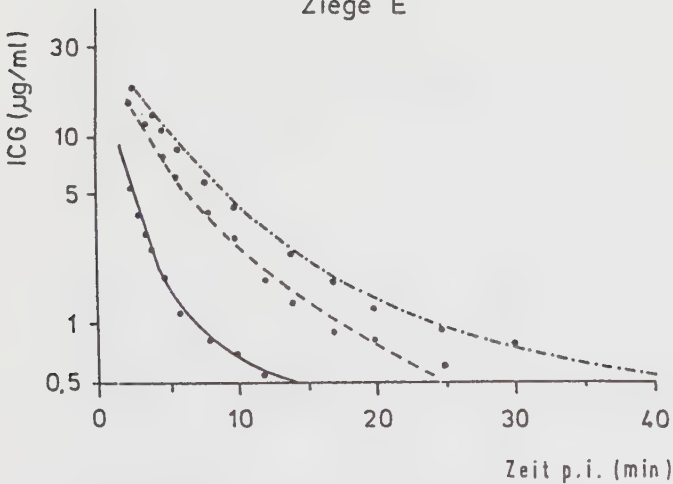


Abbildung 14: Gemessener und berechneter Konzentrationsverlauf von ICG im Plasma von Zwergziegen (Tiere D und E) bei unterschiedlicher Stoffwechsellaage.

— Normalzustand; --- 48stündiger
Nahrungsentzug; -.-.- 96stündiger Nahrungs-
entzug + Glucosurie;

4.2.4.2. Modellspezifische Clearanceraten

4.2.4.2.1. Die hepatozelluläre Aufnahme rate R12

Die Volumenflußrate R12 ist ein Maß für die hepatozelluläre Farbstoffaufnahme. Wie Tabelle 15 und Abbildung 15 zu entnehmen ist, nimmt R12 beim BSP nach 24 Stunden Nahrungsentzug bereits um durchschnittlich 33% ab, und zwar von $15,6 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ auf $10,5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Diese Abnahme ist mit $p < 0,05$ signifikant. Überraschend ist, daß 48 Stunden nach der letzten Fütterung die Clearancerate R12 wieder den Ausgangswert erreicht hat und trotz Verschärfung des katabolen Stoffwechselzustandes durch Phlorizin dieses Niveau beibehält.

Betrachtet man die FFS im Plasma als Konkurrenten für die BSP-Bindung an Albumin - letzteres gilt als Voraussetzung für den BSP-Transport im Blut und die Aufnahme in die Leber -, so müßte die Clearancerate R12 mit dem zunehmenden FFS-Spiegel negativ korreliert sein. Bei den vorliegenden Ergebnissen ist dies jedoch nicht der Fall ($r = 0,038$, $p > 0,1$).

Die ICG-Clearancerate R12 ist in Tabelle 15 und Abbildung 15 dargestellt. Auch hier ist nach einer 24-stündigen Hungerperiode die mittlere Farbstoffaufnahme in die Leber gegenüber dem Normalzustand mit $13,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ zwar deutlich (- 25%) erniedrigt, aber nicht signifikant. Eine signifikante ($p < 0,05$) Verschlechterung (- 36%) der Farbstoffaufnahme, und zwar auf $8,6 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ zeigt sich nach 48 Stunden. Über die 48. Stunde hinaus scheint die Clearancerate R12 wieder leicht zuzunehmen, um bei 96 h wieder den 24 h-Wert zu erreichen.

Bei den Variationskoeffizienten der fünf Mittelwerte fällt folgendes auf: Während beim BSP die Variabilität mit der Schwere des katabolen Stoffwechselzustandes zunimmt, bleibt sie beim ICG während der reinen Hungerperiode unverändert hoch und nimmt dann während der Glucosuriephase deutlich ab.

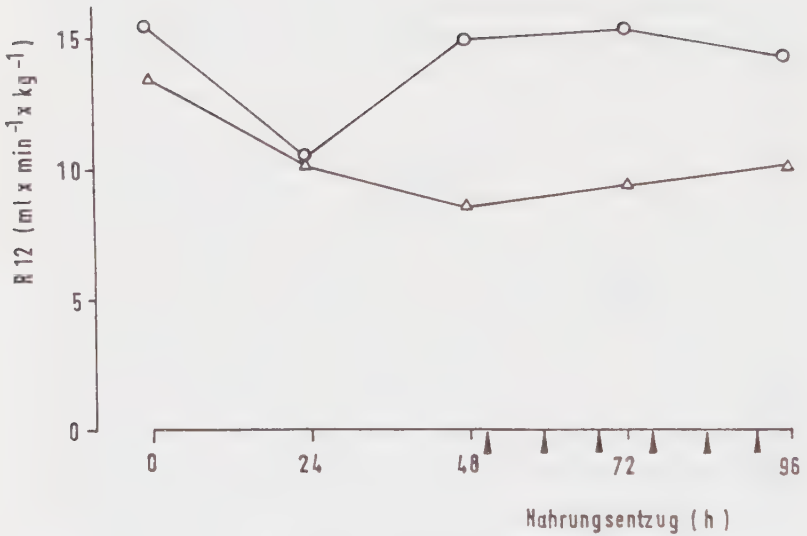
In Übereinstimmung mit den höheren Halbwerts- und Eliminationszeiten des ICG im Plasma (siehe Tabellen 12 und 14) liegt die hepatozelluläre Aufnahme rate R12 von ICG gegenüber der von BSP bei allen Zuständen mit Ausnahme des Wertes bei 24 Stunden signifikant ($p < 0,05$) niedriger. Eine signifikante Beziehung zwischen dem Umfang der hepatischen ICG-Aufnah-

me R12 und der Höhe der FFS im Plasma ist auch für das ICG nicht zu
ersehen ($r = -0,147$; $p > 0,1$).

Tabelle 15

Die hepatozelluläre Aufnahme rate R12 ermittelt mit Hilfe der BSP- und
ICG-Eliminationsfunktion bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Gluco-
surie ($n = 7$)

	gefüttert	hungernd		hungernd + Glucosurie	
		24 h	48 h	72 h	96 h
BSP-Clearancerate R12 (ml x min ⁻¹ x kg ⁻¹)					
$\bar{x}$	15,6 ^a	10,5 ^b	15,1 ^c	15,5	14,4
$\pm s$	3,5	2,2	4,5	5,0	4,7
VK (%)	22,4	21,0	29,8	32,3	32,6
a-b, b-c		p < 0,05			
ICG-Clearancerate R12 (ml x min ⁻¹ x kg ⁻¹)					
$\bar{x}$	13,4 ^a	10,0 ^b	8,6 ^c	9,2	10,1
$\pm s$	5,0	3,6	3,2	2,6	2,2
VK (%)	37,3	36,0	37,2	28,3	21,8
a-c		p < 0,05			
a-b, a-d, a-e		n.s.			
n.s.: nicht signifikant					



○ = hepatozelluläre Aufnahme rate R_{12} von BSP

△ = hepatozelluläre Aufnahme rate R_{12} von ICG

▮ = Phlorizininjektion

Abbildung 15: Verlauf der hepatozellulären Aufnahme rate R_{12} von BSP und ICG bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie.
(vgl. auch Tabelle 15)

4.2.4.2.2. Die hepatoplasmatische Refluxrate R21 und die hepatobiliäre Eliminationsrate R23

Wie Tabelle 16 zeigt, findet bei gefütterten und nach 24 h hungernden Tieren im Mittel kein hepatoplasmatischer BSP-Rückfluß R21 statt. Bei diesen Zuständen entspricht deshalb auch die in die Galle sezernierte BSP-Menge der von der Leber aus dem Plasma aufgenommenen BSP-Menge. Ab dem 2. Tag der Hungerperiode kommt es im Mittel jedoch zu einem deutlichen hepatoplasmatischen Rückfluß mit einem Maximum von $6,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ bei 72 Stunden Nahrungskarenz. Wie aus den Variationskoeffizienten in Tabelle 16 und den individuellen Angaben in Tabelle 21 zu entnehmen ist, variiert die Refluxrate R21 zwischen den einzelnen Tieren erheblich. Offensichtlich findet immer dann kein Rückfluß von BSP statt, wenn die Eintrittsrate R12 in die Leber klein ist und damit möglicherweise die im katabolen Stoffwechselzustand eingeschränkte biliäre Ausscheidungskapazität der Leber nicht überschritten wird. Ziege G beispielsweise, bei der während der gesamten Versuchsperiode die BSP-Eintrittsrate R12 vergleichsweise niedrig bleibt, zeigt zu keinem Zeitpunkt einen BSP-Rückfluß.

Die hepatobiliäre Eliminationsrate R23 von BSP ist bereits nach 24 Stunden Nahrungsentzug um durchschnittlich 29% ($p < 0,05$) vermindert, bleibt dann aber auf diesem Niveau. Eine vorübergehende Verschlechterung dieser Clearance rate ist nur bei 72 h, also nach Induzierung der Glucosurie, zu beobachten.

Bei einer vergleichenden Darstellung der Mittelwertskurven der hepatobiliären Volumenflußrate R23 und der FFS-Spiegel im Plasma (Abbildung 16) ergibt sich ein gegenläufiger Verlauf der beiden Kurven. Es ist daher nicht überraschend, daß eine hoch signifikante ($p < 0,001$) negative Korrelation zwischen diesen beiden Parametern (siehe Abbildung 17) existiert.

Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten r und der Regressionsgleichung erwies es sich als günstig, die FFS-Spiegel durch Logarithmieren zu transformieren.

Beim ICG kommt es, im Gegensatz zum BSP, bereits während des Normalzustandes zu einem Farbstoffrückfluß R21 von der Leber ins Plasma (Tabelle 17), der während des Futterentzuges (24 h) einer geringfügigen und während der Glucosurie einer deutlichen Steigerung unterliegt. Nach 72 und

Tabelle 16

Hepatoplasmatischer Reflux R21 und hepatobiliäre Ausscheidung R23 von BSP bei Zwergziegen (n = 7) mit Nahrungsentzug und Glucosurie

Flußrate (ml x min ⁻¹ x kg ⁻¹)	gefüttert	hungernd		hungernd + Glucosurie	
		24 h	48 h	72 h	96 h
$\bar{R}21$	0,8	0,0	4,1	6,1	4,5
$\pm s$	2,2	---	3,9	4,5	4,3
VK (%)	275	---	95,0	73,8	95,6
$\bar{R}23$	14,7 a	10,5 b	11,0 c	9,4 d	9,9 e
$\pm s$	3,4	2,2	2,2	1,4	1,1
VK (%)	23,1	21,0	20,0	14,9	11,1
$\frac{\bar{R}21}{\bar{R}12} \times 100 (\%)$	5	0	27	39	31
$\frac{\bar{R}23}{\bar{R}12} \times 100 (\%)$	95	100	73	61	69

a-b p < 0,05

a-c, a-d, a-e p < 0,01

c-d p < 0,01

c-e p < 0,05

d-e n.s.

n.s.: nicht signifikant

(Einzelwerte siehe Tabelle 21, R12 siehe Tabelle 15)

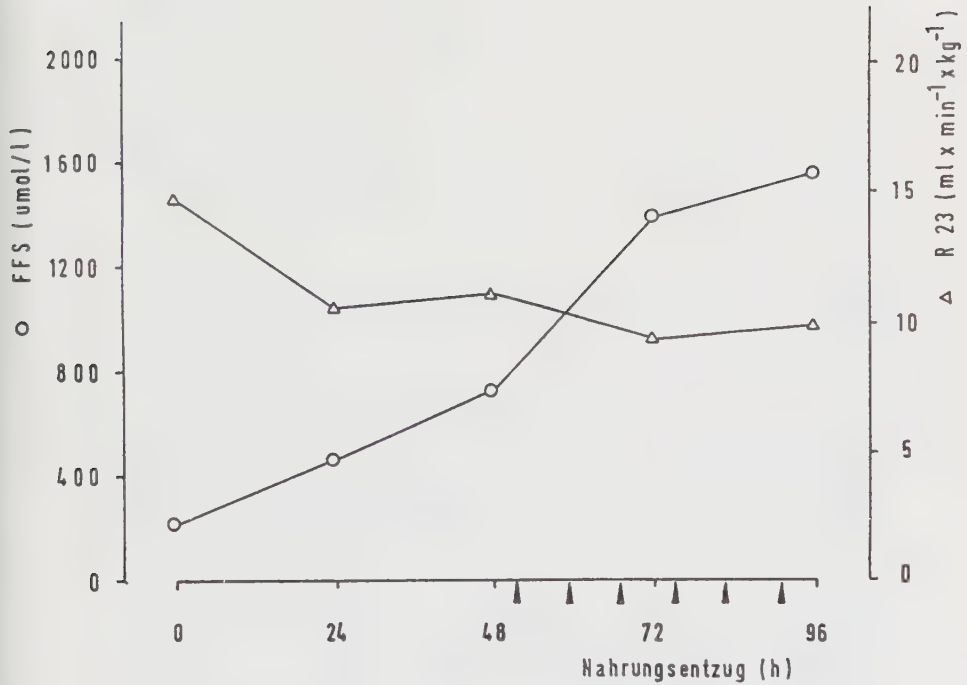


Abbildung 16: Mittlerer Verlauf der Konzentration der Freien Fettsäuren im Plasma und der hepatobiliären Eliminationsrate R23 von BSP bei Zwergziegen (n=7) mit Nahrungsentzug und Glucosurie (▲ = Phlorizininjektion).

(siehe auch Tabelle 16)

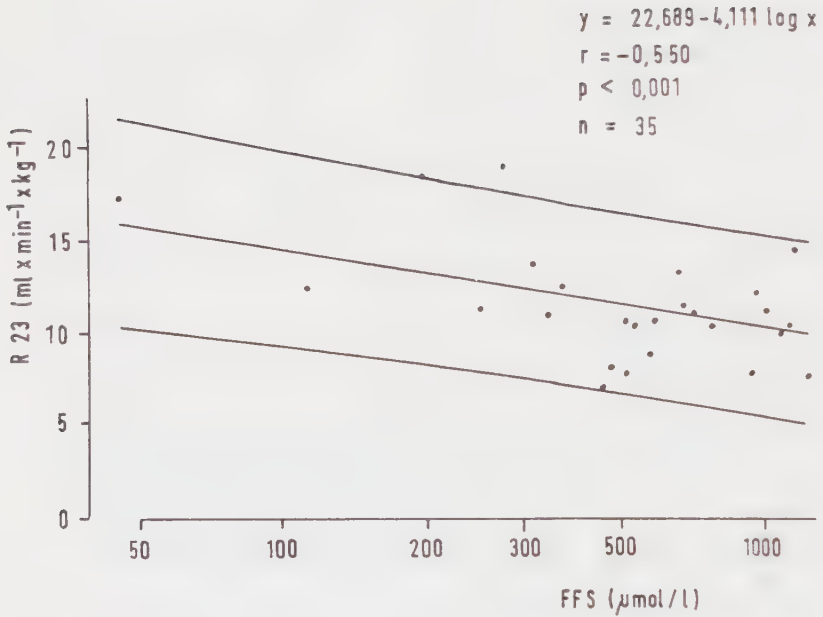


Abbildung 17: Regression (mit 95% Konfidenzbereich) der Beziehung zwischen der logarithmierten Konzentration der FFS im Plasma und der hepatobiliären Eliminationsrate R23 von BSP bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie.

96 Stunden Nahrungsentzug werden mit $4,2$ bzw. $5,0 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ rund die Hälfte des hepatozellulär aufgenommenen ICG wieder ins Plasma abgegeben. Ebenso wie beim BSP unterliegt die Rückflußrate R21 sehr großen individuellen Schwankungen. So zeigen einige Tiere bei einzelnen Zuständen keinen Farbstoffrückfluß (siehe Tabelle 22). Wie das Beispiel Ziege D vermuten läßt, bestimmt auch beim ICG die Höhe der hepatozellulären ICG-Aufnahmerate R12 den Umfang des hepatoplasmatischen Rückflusses. Wird durch R12 die im katabolen Stoffwechselzustand reduzierte hepatobiliäre Ausscheidungsrate R23 nicht überschritten (Tabelle 22), so ist R21 gleich 0.

Die Veränderungen der hepatobiliären Eliminationsrate R23 von ICG bei Futterentzug und Glucosurie sind in Tabelle 17 wiedergegeben. Danach läßt sich folgendes feststellen: Bereits 24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme nimmt R23 um durchschnittlich 37% ($p < 0,01$) gegenüber dem Normalzustand ab, bleibt dann aber die nächsten 24 h Hungern absolut gesehen stabil. Erst die Verschärfung der katabolen Stoffwechsellaage durch zusätzliche renale Glucoseverluste verursacht eine nochmalige signifikante ($p < 0,05$) Abnahme von R23, und zwar auf ein Niveau, das wiederum für die nächsten 24 h stabil bleibt, und rund 50% der hepatozellulären Aufnahmerate R12 ausmacht.

Abbildung 18 zeigt den mittleren Verlauf der FFS-Konzentration im Plasma und der Flußrate R23 bei Futterentzug und Glucosurie. Die hoch signifikante negative Beziehung zwischen den beiden Parametern ist in Abbildung 19 dargestellt. Wie schon beim BSP (siehe Abbildung 17) mußte auch hier zur Linearisierung der Korrelation eine logarithmische Transformation der FFS-Werte vorgenommen werden. Wie sich am Korrelationsfaktor ($r = -0,783$) erkennen läßt, ist die Korrelation zwischen ICG-R23 und FFS wesentlich enger als zwischen BSP-R23 und FFS ($r = -0,550$). So liegt das Bestimmtheitsmaß R^2 der R23-Abhängigkeit vom FFS-Spiegel (bzw. von der Schwere des katabolen Stoffwechselzustandes) bei rund 30% (BSP) bzw. 61% (ICG).

Ein Vergleich der Volumenflußrate R23 von BSP und ICG (Tabelle 16 und 17) zeigt, daß die hepatobiliäre Ausscheidung von ICG bei allen Zuständen deutlich geringer ist, und zwar um 25% - 48% ($p < 0,01$), aber auch einer größeren individuellen Variabilität unterliegt.

Tabelle 17

Hepatoplasmatischer Reflux R21 und hepatobiliäre Ausscheidung R23 von ICG bei Zwergziegen (n = 7) mit Nahrungsentzug und Glucosurie

Flußrate (ml x min ⁻¹ x kg ⁻¹)	gefüttert	hungernd		hungernd + Glucosurie	
		24 h	48 h	72 h	96 h
$\bar{R}21$	2,4	3,1	1,8	4,2	5,0
$\pm s$	2,3	2,3	2,3	3,0	2,3
VK (%)	95,8	74,2	127,8	71,4	46,0
$\bar{R}23$	11,0 a	6,9 b	6,8 c	5,0 d	5,1 e
$\pm s$	3,0	2,0	1,2	0,8	1,1
VK (%)	27,3	29,0	17,6	16,0	21,6
$\frac{\bar{R}21}{\bar{R}12} \times 100$ (%)	18	31	21	46	50
$\frac{\bar{R}23}{\bar{R}12} \times 100$ (%)	82	69	79	54	50
a-b, a-c, a-d, a-e		p < 0,01			
c-d		p < 0,05			
c-e		p < 0,01			

(Einzelwerte siehe Tabelle 22, R12 siehe Tabelle 15)

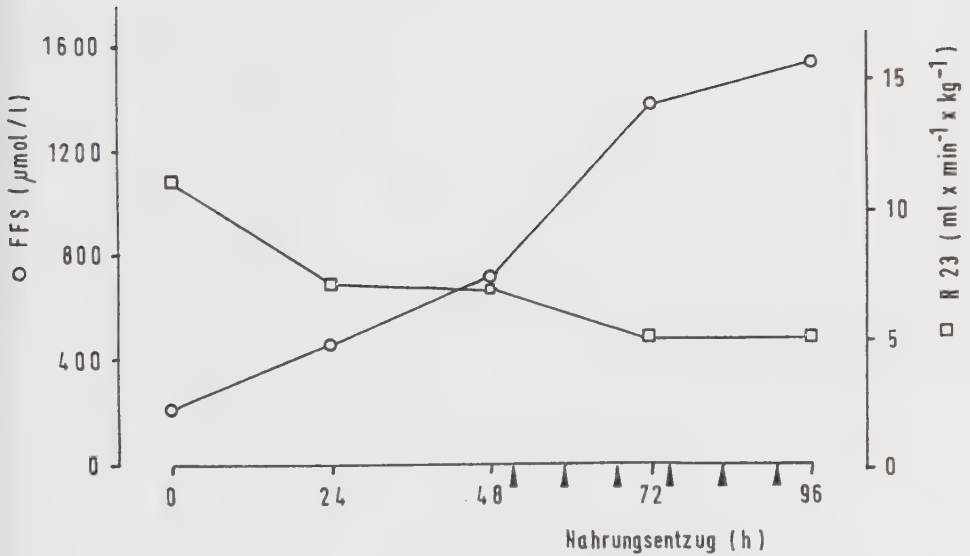


Abbildung 18: Mittlerer Verlauf der Konzentration der Freien Fettsäuren im Plasma und der hepatobiliären Eliminationsrate R_{23} von ICG bei Zwergziegen ($n=7$) mit Nahrungsentzug und Glucosurie ($\blacktriangle$ = Phlorizininjektion).

(siehe auch Tabelle 17)

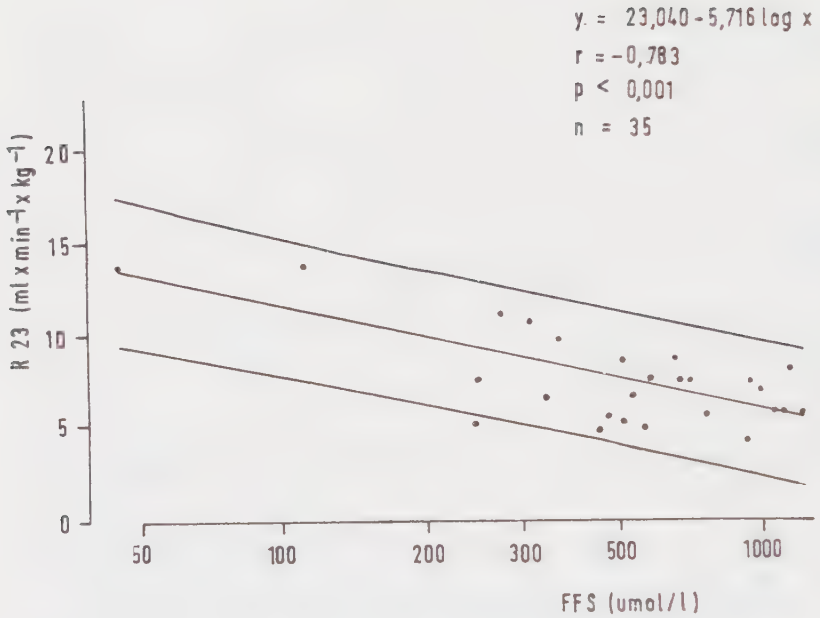


Abbildung 19: Regression (mit 95% Konfidenzbereich) der Beziehung zwischen der logarithmierten Konzentration der FFS im Plasma und der hepatobiliären Eliminationsrate R23 von ICG bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie.

4.2.4.2.3. Die biliär (intestinal) plasmatische Refluxrate R31 und der irreversible intestinale Verlust R3e

Die Volumenflußrate R31 ist ein Maß dafür, wieviel Farbstoff aus dem Kompartiment Kp₃, das die Galle und das Intestinum repräsentiert, durch Reabsorption aus der Gallenblase oder durch enterohepatischen Kreislauf in das Meßkompartiment Blut (Kp₁) zurückfließt.

Wie Tabelle 18 zeigt, ist beim BSP die Volumenflußrate R31 während des Normalzustandes mit $0,7 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ und nach 24 Stunden Nahrungsentzug mit $0,3 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ sehr gering. Verglichen mit der hepatobiliären Eliminationsrate R23 werden nur 4,8% (Normalzustand) bzw. 2,9% (nach 24 Stunden) des von der Leber in das Kompartiment Kp₃ ausgeschiedenen BSP in das Blutgefäßsystem reabsorbiert. Erst nach 48 Stunden Nahrungsentzug nimmt R31 signifikant ($p < 0,01$) zu und erreicht nach 96 Stunden Hungern und Glucosurie mit $2,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ihren höchsten Wert. 48 bzw. 96 Stunden nach der letzten Futteraufnahme fließen somit 11,8% bzw. 24% des in das Kompartiment Kp₃ abgegebenen BSP in das Blutgefäßsystem zurück.

Der irreversible intestinale Verlust R3e nimmt 24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme signifikant ($p < 0,05$) um 28% auf $10,1 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ab. Mit dem Beginn der Glucosurie, also nach 72 Stunden, fällt R3e nochmals signifikant ($p < 0,01$) auf einen Mittelwert von $7,7 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ und verändert sich bis zum Versuchsende (96 h) nur noch geringfügig.

In Abbildung 20 ist der Verlauf des irreversiblen Verlustes R3e im Vergleich zur hepatischen Aufnahmerate R12 und zur hepatobiliären Eliminationsrate R23 dargestellt. So ist der irreversible Verlust von BSP während des Normalzustandes und nach 24 Stunden Nahrungsentzug beinahe ebenso groß wie die hepatozelluläre Farbstoffaufnahme. Es kommt hier kaum zu Rückflußerscheinungen. Erst ab der 48. Stunde zeichnet sich ein deutlicher Farbstoffrückfluß sowohl aus der Leber als auch aus dem Galle-Intestinum-Kompartiment in das Blutgefäßsystem ab, so daß der irreversible Verlust an BSP um 30% bis 40% geringer ist als die hepatische Aufnahme dieses Farbstoffes.

Beim ICG ist die Volumenflußrate R31 im Normalzustand mit $3,5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ am größten. 24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme sinkt dieser Wert auf $2,0 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ab und erreicht nach 72

Stunden Nahrungsentzug und Glucosurie mit $1,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ein Minimum. Relativ betrachtet wird während der gesamten Versuchsperiode ein ziemlich konstanter Prozentsatz (24% - 32%) des von der Leber in das Kompartiment Kp₃ ausgeschiedenen ICG in das Blutgefäßsystem reabsorbiert.

Die Volumenflußrate des irreversiblen intestinalen Verluste R_{3e} nimmt, wie in Tabelle 18 zu sehen ist, nach 24 Stunden Nahrungsentzug gegenüber dem Normalzustand signifikant ($p < 0,01$) um durchschnittlich 32% ab (von 7,4 auf $5,0 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$). Zur 48. Stunde erfolgt keine weitere Verschlechterung. Nach 72 Stunden Hungern und Glucosurie hingegen nimmt R_{3e} nochmals signifikant ($p < 0,01$) ab und bleibt dann trotz sich verschärfender kataboler Stoffwechsellaage auf diesem niedrigen Niveau ($3,7$ bzw. $3,8 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$).

In Abbildung 21 ist der Verlauf von R_{3e} im Vergleich zu R₁₂ und R₂₃ dargestellt. Danach macht der irreversible intestinale Verlust an ICG während des Normalzustandes und der ersten 48 Stunden der Hungerbelastung nur durchschnittlich 55% der hepatischen Aufnahme des Farbstoffes aus. Nach Induktion einer Glucosurie sinkt dieser Anteil bei 72 und 96 Stunden auf durchschnittlich 39% ab und induziert eine deutliche Zunahme des hepatoplasmatischen Rückflusses.

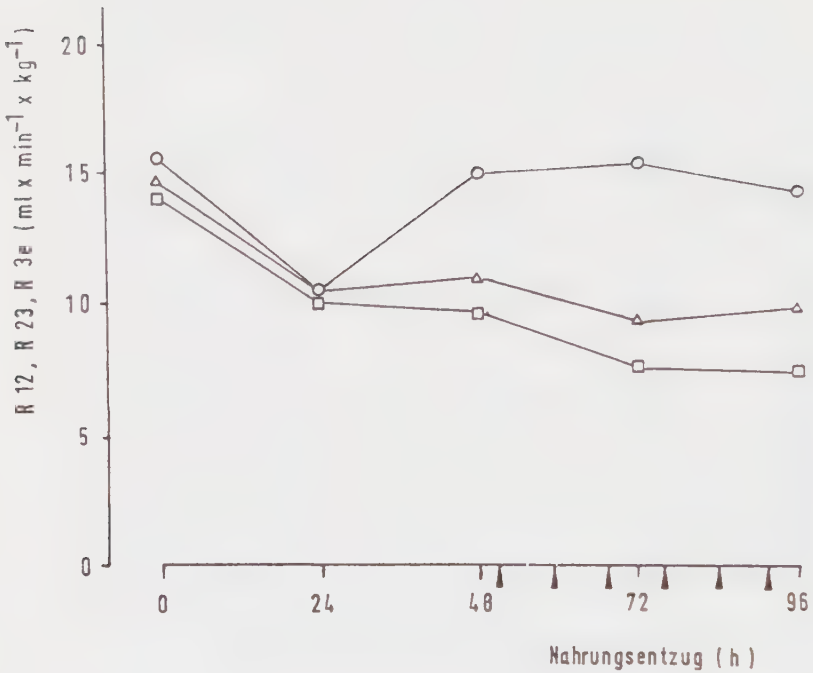
Im Vergleich zum BSP ist der irreversible Verlust des ICG bei allen Zuständen signifikant ($p < 0,01$) geringer, und zwar jeweils um durchschnittlich 50%.

Tabelle 18

Der biliär-(intestinal-)plasmatische Refluxrate R31 und die Rate des irreversiblen intestinalen Verlustes R3e der Farbstoffe BSP und ICG bei Zwergziegen (n = 7) mit Nahrungsentzug und Glucosurie

Flußrate (ml x min ⁻¹ x kg ⁻¹)	gefüttert	hungernd		hungernd + Glucosurie	
		24 h	48 h	72 h	96 h
BSP					
$\bar{R}31$	0,7	0,3	1,3	1,7	2,4
$\pm s$	0,6	0,4	0,5	1,1	0,6
VK (%)	85,7	133,3	38,5	64,7	25,0
$\bar{R}3e$	14,0 a	10,1 b	9,7 c	7,7 d	7,5 e
$\pm s$	3,6	2,2	2,0	1,1	1,0
VK (%)	25,7	21,8	20,6	14,3	13,3
$\frac{\bar{R}31}{\bar{R}23} \times 100$ (%)	5	3	12	18	24
$\frac{R3e}{R23} \times 100$ (%)	95	97	88	82	76
		a-b, a-c, a-d, a-e c-d c-e	p < 0,01 p < 0,01 p < 0,05		
ICG					
$\bar{R}31$	3,5	2,0	1,8	1,2	1,4
$\pm s$	1,9	1,0	0,8	0,4	0,4
VK (%)	54,3	50,0	44,4	33,3	28,6
$\bar{R}3e$	7,4 a	5,0 b	4,9 c	3,7 d	3,8 e
$\pm s$	1,5	1,2	0,9	0,5	0,8
VK (%)	20,3	24,0	18,4	13,5	21,1
$\frac{\bar{R}31}{\bar{R}23} \times 100$ (%)	32	29	27	24	28
$\frac{\bar{R}3e}{\bar{R}23} \times 100$ (%)	68	71	73	76	72
		a-b, a-c, a-d, a-e c-d c-e	p < 0,01 p < 0,05 p < 0,01		

(Einzelwerte siehe Tabellen 21 und 22, R23 siehe Tabellen 16 und 17)



○ = hepatozelluläre Aufnahme rate R12

△ = hepatobiliäre Eliminationsrate R23

□ = Rate des irreversiblen intestinalen Verlustes R3e

▲ = Phlorizininjektion

Abbildung 20: Verlauf der hepatozellulären Aufnahme rate R12, der hepatobiliären Eliminationsrate R23 und der Rate des irreversiblen intestinalen Verlustes R3e von BSP bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie.

(vgl. Tabellen 15, 16 und 18)

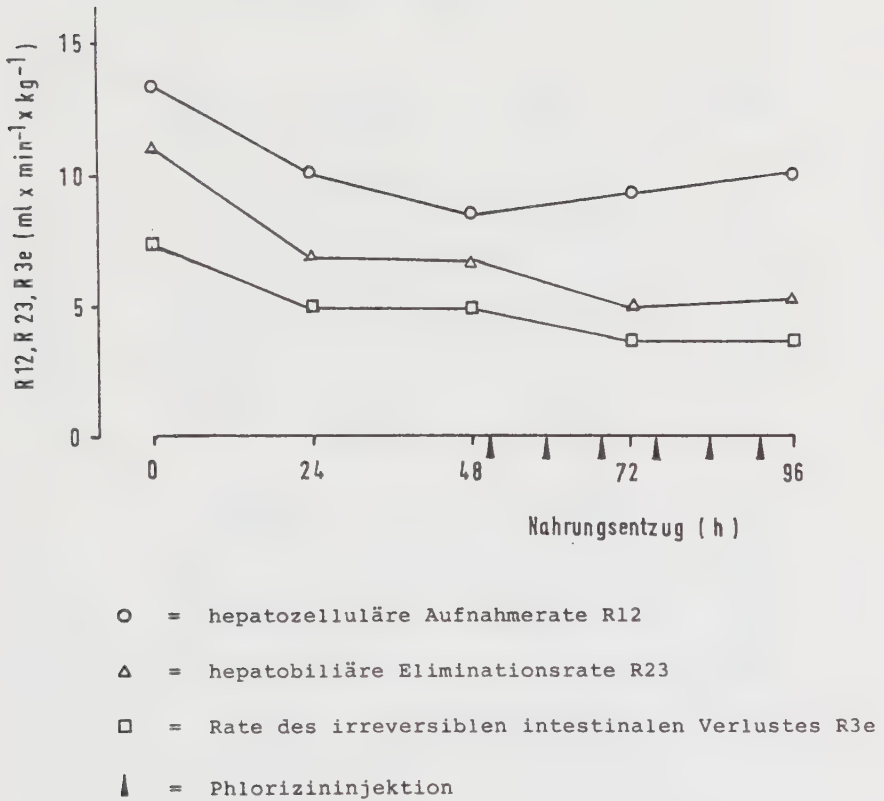


Abbildung 21: Verlauf der hepatocellulären Aufnahmerate R_{12} , der hepatobiliären Eliminationsrate R_{23} und der Rate des irreversiblen intestinalen Verlustes R_{3e} von ICG bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie.

(vgl. Tabellen 15, 17 und 18)

5. Tabellenanhang

Tabelle 19

3-Kompartiment-Modell-spezifische Volumenflußraten R_{ij} ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$) von BSP und ICG bei Zwergziegen zu unterschiedlichen Tageszeiten

Flußrate	Ziege 1		Ziege 2		Ziege 3	
	BSP	ICG	BSP	ICG	BSP	ICG
Beginn des Farbstofftests 10:00 Uhr*						
R12	17,4	15,3	18,9	17,8	12,8	9,8
R21	1,6	4,1	0,0	3,2	0,0	0,0
R23	15,8	11,2	18,9	14,6	12,8	9,8
R31	0,0	1,2	0,7	3,8	0,2	2,3
R3e	15,8	10,0	18,2	10,8	12,6	7,5
Beginn des Farbstofftests 20:00 Uhr**						
R12	17,8	15,7	18,5	17,0	13,1	10,2
R21	1,8	4,8	0,0	3,1	0,0	0,0
R23	16,0	10,9	18,5	13,9	13,1	10,2
R31	0,3	1,3	0,6	3,6	0,2	2,1
R3e	15,7	9,6	17,9	10,2	12,9	8,1

* Fütterung von 7:00 - 8:30 Uhr

** Fütterung von 17:00 - 18:30 Uhr

Tabelle 20

3-Kompartiment-Modell-spezifische Volumenflußraten R_{ij} ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$) von BSP und ICG bei Zwergziegen unter Adrenalin-/Noradrenalinbelastung

Fluß- rate	Normal- zustand		Adr.-/Noradr.- belastung		Normal- zustand		Adr.-/Noradr.- belastung	
	BSP	ICG	BSP	ICG	BSP	ICG	BSP	ICG
Ziege A					Ziege B			
R12	15,5	11,4	11,7	6,9	15,5	21,4	16,9	14,1
R21	3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2	0,0	3,8
R23	11,7	11,4	11,7	6,9	15,5	16,2	16,9	10,3
R31	0,7	1,7	0,0	1,0	0,0	6,9	1,4	2,1
R3e	11,0	9,7	11,7	5,9	15,5	9,3	15,5	8,2
Ziege C					Ziege D			
R12	23,6	25,8	24,9	20,4	22,1	11,7	19,6	8,3
R21	5,8	6,7	7,1	4,4	5,9	0,0	4,8	0,0
R23	17,8	19,1	17,8	16,0	16,2	11,7	14,8	8,3
R31	1,1	8,4	1,3	6,7	1,4	2,8	1,0	1,7
R3e	16,4	10,7	16,4	9,3	14,8	9,0	13,8	6,6
Ziege E					Ziege F			
R12	16,6	12,5	20,0	12,1	16,2	15,4	24,2	11,2
R21	0,0	3,0	5,7	3,8	3,5	3,5	10,0	3,8
R23	16,6	9,5	14,3	8,3	12,7	11,9	14,2	7,3
R31	0,8	2,6	0,8	3,0	0,4	5,8	0,0	1,9
R3e	14,8	6,8	13,5	5,3	12,3	6,2	14,2	5,4

Tabelle 21

3-Kompartiment-Modell-spezifische Volumenflußraten R_{ij} ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$) von BSP bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie

Fluß- rate	Normal- zustand	Hungern		Hungern + Glucosurie		Normal- zustand	Hungern		Hungern + Glucosurie	
		24 h	48 h	72 h	96 h		24 h	48 h	72 h	96 h
Ziege A						Ziege B				
R12	11,3	11,3	19,7	7,8	9,6	19,0	12,5	12,2	22,2	20,9
R21	0,0	0,0	9,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,9	9,7
R23	11,3	11,3	10,7	7,8	9,6	19,0	12,5	12,2	11,3	11,2
R31	0,0	0,6	1,2	0,6	3,0	0,0	0,0	1,3	3,1	2,5
R3e	11,3	10,7	9,5	7,2	4,6	19,0	12,5	10,9	8,2	8,7
Ziege C						Ziege D				
R12	18,5	13,3	21,2	17,3	15,7	11,0	8,2	14,5	15,2	10,0
R21	0,0	0,0	6,7	7,5	6,3	0,0	0,0	6,7	7,6	0,0
R23	18,5	13,3	14,5	9,8	9,4	11,0	8,2	7,8	7,6	10,0
R31	0,8	0,0	1,6	2,7	2,7	1,3	0,0	6,9	0,9	3,0
R3e	17,7	13,3	12,9	7,1	6,7	9,7	8,2	6,9	6,7	7,0
Ziege E						Ziege F				
R12	18,3	7,0	8,9	19,3	15,6	17,2	10,4	17,4	16,3	19,3
R21	5,9	0,0	0,0	10,7	7,4	0,0	0,0	6,3	5,9	8,1
R23	12,4	7,0	8,9	8,6	8,2	17,2	10,4	11,1	10,4	11,2
R31	1,4	0,0	0,7	1,5	1,5	1,0	0,7	2,2	2,6	2,6
R3e	11,0	7,0	8,2	7,1	6,7	16,2	9,7	8,9	7,8	8,6
Ziege G										
R12	13,7	10,7	11,5	10,4	10,0					
R21	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0					
R23	13,7	10,7	11,5	10,4	10,0					
R31	0,7	1,1	1,1	0,4	1,5					
R3e	13,0	9,6	10,4	10,0	8,5					

Tabelle 22

3-Kompartiment-Modell-spezifische Volumenflußraten R_{ij} ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$) von ICG bei Zwergziegen mit Nahrungsentzug und Glucosurie

Fluß- rate	Normal- zustand	Hungern		Hungern + Glucosurie		Normal- zustand	Hungern		Hungern + Glucosurie		
		24 h	48 h	72 h	96 h		24 h	48 h	72 h	96 h	
Ziege A											
R12	7,5	10,1	7,5	11,6	10,7	15,7	12,2	11,6	11,6	12,2	
R21	0,0	5,1	0,0	7,5	7,2	4,6	2,5	4,4	5,9	6,3	
R23	7,5	5,1	7,4	4,1	3,5	11,1	9,7	7,2	5,7	5,9	
R31	0,9	1,5	1,5	0,6	1,2	3,6	3,1	2,2	1,6	1,6	
R3e	6,5	3,6	6,0	3,5	2,3	7,5	6,6	5,0	4,1	4,3	
Ziege C											
R12	17,3	13,7	12,9	10,2	11,0	6,5	5,5	5,2	5,5	9,4	
R21	4,2	5,1	5,1	5,5	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	4,8	
R23	13,1	8,6	7,8	4,7	5,1	6,5	5,5	5,2	5,5	4,6	
R31	6,2	3,5	3,5	1,6	1,2	1,3	0,9	1,2	1,2	0,9	
R3e	6,9	5,1	4,3	3,1	3,9	5,2	4,6	4,0	4,3	3,7	
Ziege E											
R12	17,9	4,8	4,8	9,3	9,6	17,9	10,7	7,4	10,7	11,9	
R21	4,1	0,0	0,0	5,6	5,6	4,1	4,1	0,0	5,2	5,2	
R23	13,8	4,8	4,8	3,7	4,0	13,8	6,6	7,4	5,5	6,7	
R31	3,8	1,1	1,1	0,7	1,1	5,2	1,9	1,5	1,5	1,9	
R3e	10,0	3,7	3,7	3,0	2,9	8,6	4,7	5,9	4,0	4,8	
Ziege F											
R12	10,7	13,3	10,7	5,6	5,6						
R21	0,0	4,8	3,3	0,0	0,0						
R23	10,7	8,5	7,4	5,6	5,6						
R31	3,7	1,9	1,9	1,5	1,9						
R3e	7,0	6,6	5,5	4,1	3,7						

6. Diskussion

Der Konzentrationsverlauf der Metabolite Glucose und Freie Fettsäuren bei der progredierenden katabolen Stoffwechselbelastung (Hungern + Glucosurie) entspricht den Erwartungen. So wurde zum Beispiel der vorübergehende Glucoseabfall innerhalb der ersten 24 Stunden einer mehrtägigen Hungerperiode nicht nur an Zwergziegen (Bendisch, 1986), sondern auch an Rindern (Athanasiou u. Phillip, 1978; Münchow et al., 1976) beobachtet. Dies, zusammen mit der Tatsache einer Stabilisierung der Glucosekonzentration auf einem, zwar erniedrigten Niveau auch bei Glucosurie (siehe auch Bendisch, 1986) deutet darauf hin, daß Wiederkäuer im katabolen Stoffwechsel ihren metabolischen Glucoseverbrauch rasch und massiv einschränken können. Eine ausführliche Diskussion hierzu ist der Arbeit von Bendisch (1986) zu entnehmen.

Im Vergleich mit den von Bendisch (1986) ebenfalls an hungernden bzw. glucosuretischen Zwergziegen gemessenen FFS-Spiegeln fällt auf, daß die vorliegenden Werte deutlich niedriger liegen. Während die Kontrollwerte (bei identischer Fütterung) mit $352 \pm 142 \mu\text{mol/l}$ (Bendisch, 1986) bzw. $226 \pm 115 \mu\text{mol/l}$ noch nicht sehr weit auseinander liegen, sind die Werte von 24 h bzw. 48 h hungernden Zwergziegen bei Bendisch jeweils rund 70% höher. Auch bei den Phlorizin-behandelten Tieren der beiden Untersuchungen ist eine unterschiedliche quantitative Reaktion der FFS im Blut zu erkennen. So liegen die FFS-Spiegel bei den Ziegen der Bendisch-Untersuchung nach 48 h Hungern und Glucosurie bereits deutlich über $2.000 \mu\text{mol/l}$. In der vorliegenden Untersuchung betragen sie nach 96 Stunden Hungern und 48-stündiger Glucosurie nur rund $1.600 \mu\text{mol/l}$.

Gründe für diese unterschiedliche Reaktionsweise der FFS unter weitgehend identischen Stoffwechselbelastungen bei den beiden Ziegenherden sind nicht erkennbar. Auffallend ist nur, daß die individuelle Variabilität der FFS-Konzentrationen bei den oben erwähnten vergleichbaren Stoffwechselzuständen in der Versuchsherde der vorliegenden Untersuchung um 6% - 10% höher liegt.

Die Gabe von Katecholaminen (Adrenalin/Noradrenalin) führte erwartungsgemäß zu einer starken Hyperlipämie und Hyperglykämie. Letztere erreichte mit rund 7 - 8 mmol/l (für 20 Minuten Dauer) ein Niveau, das dem einer mehrstündigen intravenösen Glucose-Dauerinfusion von rund 44 -

$50 \mu\text{mol} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ entspricht (Kloe, 1983). Die Hyperlipämie erreichte ein Ausmaß ähnlich dem nach einer 48-stündigen Hungerperiode.

Aus Untersuchungen an Jungrindern (Kouider und Kolb, 1979) geht hervor, daß eine einmalige intravenöse Applikation von Adrenalin ($5 \mu\text{g}/\text{kg KGW}$) zu einem Anstieg der Glucose- bzw. FFS-Konzentration im Plasma auf $7,5 \text{ mmol/l}$ bzw. $900 \mu\text{mol/l}$ führt. Weitere Vergleichsdaten aus der Literatur von Wiederkäuern mit einer ähnlichen Katecholaminbelastung liegen nicht vor.

6.1. Zur Auswirkung von Adrenalin/Noradrenalin auf die Bromsulphthalein- und Indocyaningrün-Kinetik

Die Halbwertszeit der BSP- bzw. ICG-Elimination aus dem Serum bzw. Plasma nimmt zwar bei dieser akuten metabolischen Belastung um 20% bzw. 17% zu, doch sind diese Zunahmen nicht signifikant. Der Anstieg der FFS als Ursache dieser tendenziellen Zunahme ist unwahrscheinlich, da die nachfolgenden (6.2) beschriebenen, fettinduzierten strukturellen Veränderungen im Hepatozyten in der kurzen Zeitspanne der hohen FFS-Konzentration (ungefähr 90 Minuten) nicht aufreten können. Außerdem sollte dann die Zunahme der HWZ ähnlich deutlich sein wie nach der 48-stündigen Hungerperiode, wo es zu einer durchschnittlichen Verlängerung der HWZ um 37% bzw. 40% beim BSP bzw. ICG kommt. Wahrscheinlicher ist, daß die geringgradige Verschlechterung der Halbwertszeiten in einer Auswirkung der Katecholamine auf die Leberdurchblutung begründet ist. Zwar liegen für Ziegen keine Angaben über die Wirkung der beiden Katecholamine auf die Leberdurchblutung bei gleichzeitiger Applikation vor, aus einer Arbeit von Richardson und Withrington (1981) an Hunden geht aber hervor, daß die beiden Katecholamine in den verwendeten Konzentrationen sich hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Blutfluß durch die Arteria hepatica weitgehend antagonisieren. Da Adrenalin etwas höher dosiert wurde als Noradrenalin und Adrenalin eine Verminderung des Blutflusses durch die Arteria hepatica bewirkt, könnte es durchaus zu einer verminderten Farbstoffanflutung in der Leber und zu einer Verlängerung der HWZ gekommen sein.

Eine spezifische Auskunft über die Beeinflussung der Leberdurchblutung sollte der Kompartiment-Analyse zu entnehmen sein. Legt man nämlich die

Vorstellungen von Clarkson et al. (1976) zugrunde, so müßte eine Berechnung des hepatischen Plasmaflusses aus den bereits bekannten linearen 2- bzw. 3-Kompartiment-Modellen möglich sein. Denn beide Modelle zeichnen sich dadurch aus, daß das gesamte BSP, welches das Blutgefäßsystem (Kp_1) verläßt, in die Leber (Kp_2) eintritt. Zur Anwendung kam diese Kompartimentmethode, und zwar zur Berechnung des hepatischen Plasmaflusses, zuletzt bei Kälbern (Araya u. Ford, 1982; Harrison et al., 1986). Harrison et al. (1986), die diese Methode simultan mit der Blutflußmessung nach dem Fick'schen Prinzip (z.B. bei Bradley et al., 1945) verglichen, kamen jedoch zu dem Schluß, daß die Kompartiment-Modell-Analyse zu geringe Flüsse (z.B. 11,3 gegenüber $386 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$) liefert und zur Berechnung der Leberdurchblutung ungeeignet sei. Möglicherweise liegt der Grund für dieses Scheitern darin, daß die BSP-Aufnahme ein saturabler Prozess ist, dessen V_{max} des Übertrittes aus dem Disse'schen Raum ungefähr dem 16-fachen der hepatobiliären Exkretion entspricht (Goresky, 1964; 1976).

In der vorliegenden Untersuchung ist auffallend, daß sich R12 für beide Farbstoffe unter Normalbedingungen zwar weitgehend identisch verhält (kein signifikanter Unterschied erkennbar), bei Adrenalin/Noradrenalin sich aber nur die ICG-R12-Rate verschlechtert. Offenbar ist durch die Adrenalin-/Noradrenalinbehandlung weniger der Blutfluß, sondern vielmehr andere, die hepatozelluläre ICG-Aufnahme beeinflussende Prozesse beeinträchtigt worden.

Eine Schlüsselrolle für das unterschiedliche kinetische Verhalten der hepatozellulären Aufnahmerate R12 der beiden Farbstoffe nach Adrenalin-/Noradrenalinbehandlung spielen vermutlich die beiden hepatozellulären Bindungsproteine Y und Z. Diese beiden Bindungsproteine besitzen nämlich unterschiedliche Funktion. Während das Y-Bindungsprotein identisch ist mit der Glutathion-S-Transferase B (Habig et al., 1974), die BSP bindet und es mit reduziertem Glutathion konjugiert (Bovland und Chasseaud, 1969), scheint das Z-Protein identisch zu sein mit dem Fettsäurebindungsprotein (Ockner und Manning, 1974). Aufgrund der catecholamininduzierten Anflutung von Fettsäuren, die sich nach hepatozellulärer Aufnahme überwiegend an das Z-Protein binden, kann es zu einer Konkurrenzsituation zwischen den FFS und den aufgenommenen Farbstoffen kommen. Da BSP jedoch eine größere Affinität zum Y-Protein als zum Z-Protein besitzt (Levi et al., 1969) - weshalb es auch zum überwiegenden Teil in der Leber konjugiert

wird (Bourdeau und Moraillon, 1981; Center et al., 1982) - würde von einem relativen Mangel an Z-Protein eigentlich nur das ICG betroffen sein. Da die Bindungsproteine für den transhepatozellulären Transport von Bedeutung sind, würde somit eine große Anflutung von FFS in die Leber über eine Abnahme von freiem Z-Protein zu einer Verminderung, sowohl der hepatozellulären Aufnahme R_{12} , als auch der hepatobiliären Eliminationsrate R_{23} von ICG führen. Alle weiteren modellspezifischen Flußratenänderungen (R_{31} und R_{3e}) beim ICG dürften auf die veränderte hepatobiliäre Ausscheidung R_{23} zurückzuführen sein.

6.2. Zur Auswirkung von Nahrungsentzug und phlorizininduzierter Glucosurie auf die Bromsulphthalin- und Indocyaningrün-Kinetik

Die durchgeführten Hunger- und Glucosurie-Versuche bestätigen eindeutig die von Forbes und Singleton (1966) an Schafen, sowie von Cakala und Bieniek (1975) an Kühen gefundenen Ergebnisse, daß ein mehrtägiger kataboler Stoffwechselzustand zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit von BSP führt (vgl. Tabelle 2 und 3).

Neu ist jedoch die Erkenntnis, daß bereits nach 24 Stunden Nahrungsentzug eine signifikante Verschlechterung der BSP-Halbwertszeit festzustellen ist, die sich mit Einsetzen der Glucosurie noch verstärkt und zu einer durchschnittlichen Verdoppelung der HWZ führt.

Der ICG-Belastungstest brachte ähnliche Ergebnisse. Auch er zeigte bereits frühzeitig (nach 24 Stunden) die Veränderung der Stoffwechsellage an und führte nach 96-stündigem Nahrungsentzug und Glucosurie ebenfalls zu einer durchschnittlichen Verdoppelung der HWZ.

Zwischen dem Grad der Stoffwechselbelastung, gemessen anhand der FFS-Konzentration im Plasma, und der HWZ der beiden Farbstoffe bestand jeweils eine hoch signifikante positive Korrelation (vgl. Abbildungen 11 und 12). Inwieweit dieser Zusammenhang auch kausal ist, läßt sich den nachfolgenden Ausführungen entnehmen.

Das Ergebnis einer deutlich erkennbaren Veränderung der Leberfunktion bereits nach 24 Stunden bestätigt die Vermutung von Baird et al. (1972), daß sich strukturelle Veränderungen in der Leber von Rindern bereits während der ersten 24 bis 48 Stunden eines Nahrungsentzuges entwickeln.

Die Veränderungen bestehen histopathologisch unter anderem in einer durch die massive Anflutung von FFS auftretenden Leberverfettung (Morrow, 1967, Roberts et al., 1981). Diese Anhäufung von Fett in der Leber führt zu einer Vergrößerung des Zellvolumens, jedoch verbunden mit einer Abnahme der funktionellen Parenchymmasse (Dianzani, 1978). Für diese, auch als Pseudohypertrophie bezeichnete, funktionell degenerative Erscheinung gibt es zwei Hypothesen. Die erste erklärt die Abnahme der funktionellen Parenchymmasse dadurch, daß die Bildung von großen Fettvakuolen zu einer Verminderung der Kontaktfläche zwischen Zytosol und Zellmembran führt. Die zweite Hypothese stützt sich auf die sogenannte Kontaktinhibition, wonach Zellen, die untereinander in engeren Kontakt geraten als üblich (bedingt durch die Zunahme des Zellvolumens), eine verminderte Stoffwechselaktivität zeigen (Dianzani, 1978).

Legt man diese Pseudohypertrophie den hungernden Zwergziegen als Erklärung für die Verminderung der Elimination der beiden Farbstoffe aus dem Plasma bzw. Serum zugrunde, so wäre der Zusammenhang zwischen der Höhe des FFS-Spiegels im Plasma und dem Anstieg der Halbwertszeiten als kausal zu bezeichnen.

Daß aber noch andere katabole Erscheinungen zusätzlich zur Höhe des FFS-Spiegels hinzukommen müssen, zeigen die Ergebnisse der Adrenalin-/Noradrenalin-Belastungsversuche. Denn obwohl die FFS-Spiegel hier ein Niveau wie nach 48 Stunden Hungern erreichten, blieb die Zunahme der HWZ von BSP und ICG unbedeutend. Offensichtlich ist auch eine gewisse (Mindest-) Dauer der Erhöhung des FFS-Spiegels im Plasma notwendig, um eine wirksame Pseudohypertrophie auszulösen.

Die Volumenflußrate R12 gilt als Maß für die hepatozelluläre Farbstoffaufnahme. Daß diese Volumenflußrate jedoch nicht dem hepatischen Plasmafluß gleichgesetzt werden kann, darauf wurde bereits (6.1.) hingewiesen. Eine extrahepatische Farbstoffaufnahme, wie sie für das BSP existiert (1.2.1.), wird vom vorliegenden Modell nicht gesondert erfaßt, sondern geht in die hepatozelluläre Flußrate R12 mit ein.

Diese extrahepatische Aufnahme ist möglicherweise die Ursache dafür, daß die hepatische Aufnahme R12 beim BSP nur nach 24 Stunden Nahrungsentzug eine signifikante Veränderung zeigt, ansonsten aber keine Veränderung gegenüber dem Normalzustand erkennen läßt (vgl. Tabelle 15). Nach Center et al. (1982) ist eine Aufnahme von BSP durch extrahepati-

sches Gewebe möglich, wenn dieser Farbstoff nach intravenöser Injektion nicht vollständig an Proteine gebunden wird, und ungebundenes BSP nicht auf den vaskulären Verteilungsraum begrenzt bleibt (Leevy et al., 1963). Zu einer Verminderung des proteingebundenen Anteils von BSP kann es kommen, wenn die Menge der zur Verfügung stehenden Bindungsproteine reduziert ist. Nach Goldston et al. (1981) kommt es nämlich bei Leberfunktionsstörungen, die mit einer Hypoproteinämie einhergehen, zu einem Anstieg der extrahepatischen BSP-Elimination, so daß daraus die im Blut insgesamt zu messende BSP-Clearance als durchaus normal erscheinen kann.

Wie aus den vorliegenden Ergebnissen zu ersehen ist, kommt es während des Nahrungsentzuges zu einer zunehmenden Hypoproteinämie und Hypalbuminämie (vgl. Tabelle 10). Wahrscheinlich wird dadurch die Aufnahmeleistung von BSP in die Leber reduziert bzw. in die extrahepatischen Gewebe gesteigert, so daß die modellspezifische Aufnahmeleistung R_{12} insgesamt unverändert bleibt.

Ein von BSP abweichendes Verhalten zeigt die Flußrate R_{12} des ICG. Hier ist die hepatische Aufnahmeleistung während der gesamten Periode des Nahrungsentzuges deutlich gegenüber dem Normalzustand vermindert. Es kommt aber auch hier zu einer tendenziellen Verbesserung der Flußrate nach 72 und 96 Stunden Nahrungsentzug (vgl. Tabelle 15). Es findet zwar beim ICG, da es zu 90% an Protein gebunden ist, eine extrahepatische Ausscheidung nach Center et al. (1982) kaum statt, die Frage, ob es jedoch unter den Verhältnissen einer Hypoproteinämie nicht auch, ähnlich wie beim BSP, zu einer vermehrten extrahepatischen Plasmaelimination kommt, konnte aufgrund der vorhandenen Literatur nicht geklärt werden. Die tendenzielle Verbesserung der Flußrate R_{12} trotz steigender Stoffwechselbelastung und zunehmender HWZ würde sich jedenfalls in die Überlegung einer extrahepatischen Elimination einfügen.

Die hepatobiliäre Eliminationsrate R_{23} als Maßstab für die Fähigkeit der Leber, den aufgenommenen Farbstoff in die Galle zu sezernieren, nimmt sowohl beim BSP als auch beim ICG während des Nahrungsentzuges successiv ab (vgl. Tabelle 16 und 17) und zeigt eine hoch signifikante negative Korrelation zur Höhe der Stoffwechselbelastung (vgl. Abb. 17 und 19). Möglicherweise spiegelt sich in dieser abnehmenden hepatobiliären BSP-Elimination auch eine Abnahme der in der Bruttoreate R_{12} verborgenen

(siehe oben) hepatozellulären BSP-Aufnahme wieder. Die Zunahme der Rückflußrate R21 bei einer Verschärfung des katabolen Stoffwechselzustandes müßte dann vorwiegend extrahepatisch bedingt sein.

Die Ursachen für die Verminderung der hepatobiliären Farbstoffausscheidung R23 dürften in der oben angesprochenen verminderten hepatozellulären Aufnahme und der bereits erläuterten Pseudohypertrophie mit ihrer Auswirkung auf die exkretorische Leistung der Leber liegen. Letztere Annahme ist sehr wahrscheinlich, weil tatsächlich die biliäre Exkretion beider Farbstoffe in gleicher Weise betroffen ist. Daneben gibt es aber für die verminderte R23-Rate beider Farbstoffe noch weitere Erklärungsmöglichkeiten.

Wie durch Arbeiten am "mutant Corriedale sheep", das durch einen hereditären Konjugationsdefekt charakterisiert ist, bekannt wurde, führt ein Unvermögen zur BSP-Konjugation zu einer Abnahme der hepatobiliären Ausscheidung von BSP (Baumhart et al., 1981). Während eines Nahrungsentzuges kann es ebenfalls zu einer Abnahme der Konjugationspartner von BSP kommen. Belegt ist dies für das Alanin, dessen Gehalt in der Leber von Rindern nach 48-stündigem Nahrungsentzug um 35% abnimmt (Lomax und Baird, 1983), sowie für das Glutathion, für dessen Konzentrationsabnahme in der Leber allerdings nur Ergebnisse von Ratten vorliegen (Tateishi et al., 1974). Letztere besagen, daß der Glutathionspiegel nach 48 Stunden Hungern um 50% abnimmt. Da bei hungernden Wiederkäuern die Proteinsynthese vermindert ist (Reid und Isenor, 1972), kann davon ausgegangen werden, daß auch bei ihnen der hepatische Glutathiongehalt beeinträchtigt, und die verminderte hepatobiliäre Sekretion von BSP zumindest teilweise auf Störungen im Konjugationsprozeß zurückzuführen ist. Diese Vermutung wurde auch bereits von Cakala und Bieniek (1974) bei der Interpretation ihrer HWZ-Messungen an hungernden Rindern geäußert.

Für das ICG ergibt sich als weitere mögliche Ursache für die Abnahme der hepatobiliären Ausscheidung der bereits erwähnte (siehe 6.1.) relative Mangel an Z-Protein. Die Abnahme der hepatobiliären Ausscheidung von ICG im katabolen Stoffwechsel wäre bei Gültigkeit obiger Annahmen rein eine Funktion der Belastung der Leber mit FFS. Von den diskutierten Ursachen für die Abnahme der hepatobiliären Ausscheidung von BSP steht die Pseudohypertrophie im kausalen Zusammenhang mit der FFS-Belastung der Leber, nicht aber die Störung im Konjugationsprozeß. Somit würde sich

auch erklären, daß die Flußrate R23 von ICG wesentlich enger ($r = 0,783$) mit dem FSS-Spiegel im Plasma korreliert ist, als dies beim BSP der Fall ist ($r = 0,550$).

Der extrahepatische Farbstoffreflux R31 aus dem Kompartiment Kp3 kann, entsprechend dem zugrundeliegenden Modell, entweder aus der Gallenblase und/oder aus dem Intestinum erfolgen. Was nun das BSP anbelangt, so ist die Gallenblase für das Konjugat dieses Farbstoffes und für andere stark ionisierte Moleküle, wie am normalen Meerschweinchen demonstriert wurde, weitgehend undurchlässig (Rose, 1981). Dagegen existiert in begrenztem Ausmaß ein enterohepatischer Kreislauf (Wheeler et al., 1960), so daß die sich bei Kontrolluntersuchungen ergebende, besonders niedrige Refluxrate R31 (vgl. Tabelle 18) wohl diesem zugeschrieben werden muß. Der irreversible intestinale Verlust von BSP ist deshalb wohl auch bei diesem Stoffwechselzustand verhältnismäßig groß.

Die Zunahme der BSP-R31-Rate unter sich verschärfenden katabolen Bedingungen ist dagegen nur schwer über den enterohepatischen Kreislauf zu erklären. Denn es ist bekannt, daß einerseits die Gallenblase gerade unter Hungerbedingungen eine besonders wichtige Funktion als Gallenspeicher übernimmt (Malagelada, 1981), und andererseits eine hohe resorptive Eigenschaft für Flüssigkeiten (15 - 30% des Volumens/h) aufweist. Letzteres führt zu einer Konzentrierung der Inhaltsstoffe. Die dadurch insgesamt verminderte Entleerung der Blasengalle würde mit der Abnahme des irreversiblen Verlustes beider Farbstoffe gut übereinstimmen. Möglicherweise nimmt mit der Konzentration der Blasengalle auch die Rückresorption des (sich unter katabolen Bedingungen vorwiegend akkumulierenden, siehe oben) freien BSP zu. Die Resorption der Gallensäuresalze zum Beispiel ist positiv linear mit deren Konzentration in der Gallenblase korreliert (Rose, 1981).

Nicht erklärbar bleibt aber auf jeden Fall die Abnahme des unter Kontrollbedingungen bereits hohen biliär-(intestinal-)plasmatischen ICG-Rückflusses, denn die Gallenblasenwand ist für schwach ionisierte Moleküle (z.B. ICG) bereits wesentlich durchlässiger als für das stärker ionisierte BSP.

6.3. Schlußfolgerung

Insgesamt gesehen lassen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung den Schluß zu, daß die HWZ der BSP- bzw. ICG-Elimination aus dem Serum bzw. Plasma einen brauchbaren Parameter sowohl zur Früherkennung kataboler Stoffwechselzustände als auch zur Kontrolle ihres Verlaufes beim Wiederkäuer darstellt. Zwischen dem BSP- und dem ICG-Test besteht hierbei kein grundsätzlicher Unterschied in der diagnostischen Aussagekraft. Dem Vorteil der einfachen direkten photometrischen Bestimmung von ICG im Plasma steht der Nachteil eines hohen Materialpreises gegenüber. Obwohl in der vorliegenden Untersuchung an Zwergziegen beim Einsatz von BSP keinerlei Nebenwirkungen zu beobachten waren, kann aufgrund vorliegender Literaturangaben das Auftreten lebensbedrohlicher Zwischenfälle nicht ganz ausgeschlossen werden. Das heißt, der BSP-Test erfordert diesbezüglich eine besondere Wachsamkeit.

Für bestimmte Problemstellungen, wie zum Beispiel den gezielten Einsatz von Pharmaka zur Steigerung der Leistungsfähigkeit der Leber oder zur Prophylaxe und Therapie von Leberfunktionsstörungen, kann die Chromodiagnostik zusammen mit einer Kompartiment-Modellanalyse einen Einblick auch in nicht direkt meßbare leberspezifische Teilprozesse geben. Die Frage, ob BSP- und/oder ICG-Test, wird sich dabei nach der Zielsetzung der Untersuchung richten. So eignet sich der ICG-Test in hervorragender Weise zur Früherkennung von Störungen der hepatobiliären Ausscheidungsfunktion, während der BSP-Test zusätzlich noch Informationen über die Konjugationsfähigkeit der Leber geben kann. Gänzlich ungeeignet sind beide Farbstoffe, zumindest in der auch hier gewählten "klinischen" Untersuchung, zur exakten Ermittlung des hepatischen Plasmaflusses.

7. Zusammenfassung

Es wurde an sechs bzw. sieben kastrierten, männlichen Zwergziegen die Auswirkung metabolischer Belastungszustände auf die Leberfunktion anhand des Bromsulphthalein- bzw. Indocyaningrüntests untersucht. Dabei wurde eine akute metabolische Belastung durch Adrenalin-/Noradrenalinapplikation und eine chronisch-progredierende Belastung durch Nahrungsentzug und phlorizininduzierte Glucosurie erzeugt. Zur Charakterisierung des jeweiligen Stoffwechselzustandes wurde generell die Konzentration von Glucose und Freien Fettsäuren, beim Hunger- und Glucosurieversuch darüberhinaus auch die Konzentration von Gesamtprotein und Albumin im Blutplasma bestimmt. Die Auswertung der Farbstofftests erfolgte anhand der Halbwertszeitmethode, sowie mit Hilfe einer computergestützten 3-Kompartiment-Modellanalyse. Die Ergebnisse lassen wie folgt zusammenfassen:

1. Die durch Adrenalin-/Noradrenalinbehandlung induzierte Stoffwechselbelastung zeichnet sich durch eine zeitlich eng begrenzte Hyperglykämie (+150%) und Hyperlipämie (+400% - 500%) aus.
Ein mehrtägiger (4 d) Nahrungsentzug zusammen mit einer, ab dem 3. Tag durch Phlorizininjektionen zusätzlich induzierten Glucosurie zeigte in Abhängigkeit von der Dauer und Intensität des katabolen Stoffwechselzustandes zunehmende Konzentrationsveränderungen beim Gesamteiweiß und beim Albumin sowie bei der Glucose und den Freien Fettsäuren. Am Ende dieser zunehmenden Stoffwechselbelastung (96 h) unterschieden sich die Plasmakonzentrationen dieser Metabolite um -17,3% und -17,1% sowie um -31% und +695% von dem des Kontrollzustandes.
2. Die Halbwertszeit der Bromsulphthalein- bzw. Indocyaningrün-Elimination aus dem Serum bzw. Plasma ist unter Katecholaminbehandlung nur tendenziell (um 20% beim BSP bzw. 17% beim ICG), das heißt nicht signifikant gegenüber dem unbehandelten Zustand verlängert.
Nahrungsentzug führt bereits frühzeitig (24 h) sowohl beim BSP als auch beim ICG zu einer signifikanten Verschlechterung (-40% bzw. -39%) der Halbwertszeit. Eine Verschärfung der hungerbedingten

Stoffwechselbelastung (96 h) durch Glucosurie führt schließlich bei beiden Farbstoffen zu einer Verdoppelung der Halbwertszeit.

3. Die Adrenalin-/Noradrenalinbehandlung hat keinen erkennbaren Einfluß auf die 3-Kompartiment-Modell-spezifischen fraktionellen Clearance-raten von BSP. Die ICG-Elimination läßt dagegen bei der selben Behandlung eine Abnahme der hepatischen Aufnahme-rate um 26,5%, der hepatobiliären Ausscheidungsrate um 32% sowie der Rate des irreversiblen intestinalen Verlustes um 21% erkennen.

Trotz des sich verstärkenden katabolen Stoffwechselzustandes bei Nahrungsentzug und zusätzlicher Glucosurie zeigte sich die hepatische Aufnahme-rate von BSP nur vorübergehende (-33% bei 24 h Hungern) beeinflußt. Die ICG-Aufnahme-rate ist zwar deutlicher und anhaltender beeinflußt, sie zeigt aber ebenfalls Normalisierungstendenz.

Hingegen zeigt sich die hepatobiliäre Eliminationsrate von beiden Farbstoffen frühzeitig (ab 24 h Hungern) und deutlich durch die Stoffwechsellaage beeinflußt. Für beide Farbstoffe ist sie in signifikanter Weise ($p < 0,001$) mit dem Freien Fettsäurespiegel im Plasma korreliert (BSP: $r = -0,550$; ICG: $r = -0,783$).

Ebenfalls beeinflußt durch die zunehmende Stoffwechselbelastung zeigen sich der biliär-(intestinal-)plasmatische Reflux und der irreversible intestinale Verlust beider Farbstoffe. Während erstere Rate beim BSP mit der Schwere des katabolen Zustandes zunimmt (96 h + 243%), nimmt sie beim ICG ab (96 h: -60%). Die Verminderung des irreversiblen Verlustes dagegen ist bei beiden Farbstoffen gleichgerichtet (96 h: BSP -46% und ICG -49%).

Schwerpunkte der Diskussion sind die Eignung der BSP- bzw. ICG-Halbwertszeit zur Beurteilung von Stoffwechselbelastungen sowie die physiologische Interpretation belastungsbedingter Veränderungen hepatischer Teilfunktionen zur Elimination der beiden Farbstoffe.

7. Summary

Chromodiagnostic examination of the influence of certain metabolic stress conditions on the liver function of pygmy goats.

Six and seven castrated male pygmy goats were used respectively as subjects to examine the effects of metabolic stress conditions on the liver function by means of bromsulphthalein and indocyanin green tests. Acute metabolic stress was produced through the application of adrenalin and noradrenalin and chronic progressive stress through denutrition and phloridzin-induced glycosuria. In order to establish the metabolic condition in each case, the concentration of glucose and free fatty acids in plasma was determined in all the subjects, and in the case of total serum protein and albumin in the plasm was also measured. The dye-tests were evaluated using the half-life time method and a computer-assisted 3-compartment model analysis. The results can be summed up as follows:

1. The metabolic stress induced through the adrenalin and noradrenalin treatment is characterised by hyperglycaemia (+150%) and hyperlipaemia (+400% - 500%), which appear for a strictly limited period of time.

Several days (4 d) of denutrition together with glycosuria induced from the 3rd. day on by means of phloridzin injections produced increasing changes in the concentration of the total serum protein, albumin, glucose and free fatty acids, depending on the length of time and the intensity of the catabolic condition. At the end of this increasing metabolic stress (96 h), the plasma concentrations of these metabolites differed by -17.3%, -17.1%, -31% and 695% from those of the control condition.

2. Vis-à-vis the untreated condition, the half-life times for the elimination of bromsulphthalein and indocyanine green from the serum or plasma are only slightly, i.e. not significantly, lengthened (by 20% in the case of BSP, and 17% in the case of ICG) when treated with catecholamine.

Denutrition leads to a significant (-40% and -29%) deterioration of the

half-life times at an early stage (24 h) in the case of both BSP and ICG. Finally, if the metabolic stress resulting from starvation (96 h) is aggravated by glycosuria, this leads to a doubling of the half-life times of both dyes.

3. The adrenalin and noradrenalin treatment has no noticeable effect on the functional clearance rates of BSP specific to the 3-compartment model. The elimination of ICG, on the other hand, reveals a reduction of the hepatic assimilation rate by 26.5%, of the hepatobiliary secretion rate by 32%, and of the irreversible intestinal loss rate by 21%, under the same treatment.

Despite the deteriorating metabolic condition in the case of denutrition and additional glycosuria, the BSP hepatic uptake rate only turned out to be influenced temporarily (-33% after 24 h of starvation). While the assimilation of ICG is influenced in a more noticeable and lasting manner, it nevertheless also shows a tendency to return to normal. On the other hand, the hepatobiliary elimination rate for both dyes appears to be influenced by the metabolic condition noticeably and at an early stage (after 24 h of starvation). For both dyes, there is a significant ($p < 0.001$) correlation between the metabolic condition and the level of free fatty acids in the plasma (BSP: $r = -0.550$; ICG: $r = -0.783$). The increasing metabolic stress can likewise be seen to influence the biliary (intestinal) plasmatic reflux and the irreversible intestinal loss of the two dyes. Whereas the first rate increases in the case of BSP with the severity of the catabolic condition (96 h +243%), it decreases in the case of ICG (96 h -60%). On the other hand, the change in the irreversible loss follows the same course with both dyes (96 h: BSP -46% and ICG -49%).

The discussion centres of the suitability of the BSP and ICG half-life times for assessing metabolic stress, and on the physiological interpretation of stress-induced changes in hepatic partial functions for the elimination of the two dyes.

8. Literaturverzeichnis

Anderson, H., 1983

Compartmental modeling and tracer kinetics.

in: Levin, S. (Ed.), Lecture notes in biomathematics, Vol. 50
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

Annison, E.F., 1960

Plasma non-esterified fatty acids in sheep.

Austr. J. agric. Res. 11, 58-64

Araya, O. und Ford, E.J.H., 1982

The use of a modified bromosulphthalein excretion test for the
measurement of hepatic blood flow in calves.

Quarterly Journal of Experimental Physiology 67, 513-519

Athanasίου, V.N. und Phillip, R.W., 1978

Effect of fasting on plasma metabolites and hormones in lactating
dairy cows.

Am. J. Vet. Res. 39, 957-960

Baird, G.D., Heitzman, R.J. und Hibbit, K.G., 1972

Effects of starvation on intermediary metabolism in the lactating cow.

A comparison with metabolic changes occurring during bovine ketosis.

Biochem. J. 128, 1311-1318

Baker, K.J., 1966

Binding of sulfobromophthalin (BSP) sodium and indocyanine green
(ICG) by plasma α_1 Lipoproteins.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 122, 957-963

Barber-Riley, G., Goetzel, A.E., Richards, T.G. und Thompson, J.Y., 1961

The transfer of bromsulphthalein from the plasma to the bile in man.

Clin. Sci. 20, 149-159

Bargon, G. und Hochmiller, Chr., 1966

Der pathologische Zweifarbstofftest als Ausdruck morphologisch
faßbarer Leberparenchymerkrankungen.

Acta hepato-splenologica 13, 15-21

Baumhart, J.L., Gronwall, R.R. und Combes, B., 1981

Biliary excretion of sulfobromophthalein compounds in normal and
mutant corriedale sheep: Evidence for a disproportionate transport
defect for conjugated sulfobromophthalein.

Hepatology 1, 441-447

Bendisch, K., 1986

Energiemetabolite im Blutplasma von Zwergziegen unter
verschiedenen katabolen Stoffwechselbedingungen.

Vet. Med. Diss., München

Berman, B. und Schönfeld, R., 1956

Invariance in experimental data on linear kinetic and the formulation
of models.

J. Appl. Phys. 27, 1361-1370

Billing, B.H., Williams, R. und Richards, T.G., 1964

Defects in hepatic transport of bilirubin in congenital
hyperbilirubinaemia: an analysis of plasma bilirubin disappearance
curves.

Clin. Sci. 27, 245-257

Bonasch, H. und Cornelius, C.E., 1964

Indocyanine green clearance - a liver function test for the dog.

Am. J. Vet. Res. 25 (104), 254-259

Bourdeau, P. und Moraillon, R., 1981

Place de l'épreuve à la brome sulfone phthaléine (B.S.P.) dans
l'exploration hépatique(1).

Rec. Méd vèt. 157 (11), 765-773

Boyland, E. und Chasseaud, L.F., 1969

The role of glutathione and glutathione S-transferases in mercapturic acid biosynthesis

Advances Enzym. 32, 173-219

Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., Bradley, G.P. und Curry, J.J., 1945

The estimation of hepatic blood flow in man.

J. Clin. Invest. 24, 890-897

Brauer, R.W., Pessott, R.L. und Krebs, J.S., 1955

The distribution of ^{35}S -labelled sulfobromophthalein administered to dogs by continuous infusion.

J. Clin. Invest. 34, 35-43

Braun, I.S., 1971

Freie Fettsäuren im Serum

I Modifikation des Titrationsverfahrens nach Dole und Tront.

Z. Klin. Chem. und Klin. Biochemie 9, 383-386

Brühl, W., 1969

Die Indozyanin grün-Probe als Leberfunktionstest.

Z. Gastroenterologie 7, 294-297

Caesar, I., Shaldon, S., Chiandussi, L., Guevara, L. und Sherlock, S., 1961

The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function.

Clin. Sci. 21, 43-57

Cakala, S. und Bieniek, K., 1975

Bromsulphthalein clearance and total bilirubin level in cows deprived on food and water.

Zbl. Vet. Med. A 22, 605-610

Carson, E.R., Cobelli, C. und Finkelstein, L., 1983

The mathematical modeling of metabolic and endocrine systems.
Model formulation, identification and validation.
Wiley, New York

Center, S.A., Bunch, S.E., Baldwin, B.H., Hornbuckle, W.E. und Tennant, B.C., 1982

Comparison of sulfobromophthalein and indocyanine green clearances in the dog.
Am. J. Vet. Res. 44 (4), 722-726

Cherrick, G.R., Stein, S.W., Leevy, C.M. und Davidson, C.S., 1960

ICG: Observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction.
J. Clin. Invest. 39, 592-600

Clarkson, M.J., Hardy-Smith, A. und Richards, T.G., 1976

Measurement of liver blood flow by means of a single injection of bromsulphthalein, without hepatic venous catheterization.
Clin. Sci. and Mol. Med. 51, 141-150

Cobelli, C., Frezza, M. und Tiribelli, C., 1975

Modeling identification and parameter estimation of bilirubin kinetics in normal, hemolytic and Gilbert's states.
Compart. Biochem. Res. 8, 522-537

Cohn, C.; Levine, R. und Kolinky, M., 1947

The rate of removal of intravenously injected bromsulphthalein by the liver and extrahepatic tissues of the dog.
Am. J. Physiol., 150, 229-303

Cornelius, C.E.; Holme, L.W. und Jasper, E., 1958

Bromsulphthalein clearance in normal sheep and in pregnancy toxemia.
Cornell Vet., 48, 305-312

- Cornelius, C.E., Ben-Ezzer, J. und Arias, I.M., 1967
Binding of sulfobromophthalein sodium (BSP) and other organic anions
by isolated cell plasma membranes in vitro.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 124, 665-667
- Dianzani, M.U., 1978
Biochemical aspect of fatty liver.
in: Slater, T.F. (Ed.), Biochemical mechanism of liver injury, S. 45-95
Academic Press, London, New York and San Francisco
- Dole, V.P., 1956
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the
metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150
- Ehrke, D., Janecki, J., Seifert, A. und Balzer, H., 1968
Die Elimination des Indocyaningrün-Farbstoffes "Wofaverdin" bei
Leberzirrhosikern zur Beurteilung unterschiedlicher Schweregrade.
Acta Hepato-Splenologica 15, 102-106
- Forbes, T.J. und Singleton, A.G., 1966
Bromsulphthalein liver clearance in non-pregnant ewes.
Brit. vet. J. 122, 55-64
- Forker, E.L. und Luxon, B., 1978
Hepatic transport kinetics and plasma disappearance curves:
distributed modeling versus conventional approach.
Am. J. Physiol. 235, E 648-E 660
- Geigy, J.R., AG, Pharmaka, Basel, 1968
Documenta Geigy; Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage
- Godfrey, K., 1983
Compartmental models and their application.
Academic Press, London, New York

Goldston, R.T., Wilkes, R.D. und Seybold, I.M., 1981

Hepatic function test - 2

Bilirubin metabolism, bromsulphalein (BSP) excretion test.

Vet. Med. and Small Anim. Clin. 18, 795-797

Goresky, C.A., 1964

Initial distribution and rate of uptake of sulfobromophthalein in the liver.

Am. J. Physiol. 207, 13-26

Goresky, C.A., 1965

The hepatic uptake and excretion of sulfobromophthalein and bilirubin.

Can. Med. Assoc. J. 92, 851-857

Goresky, C.A., 1976

Uptake of materials by the intact liver: The design and analysis of experiments.

in: Preisig, R., Bircher, J. u. Paumgartner, G. (Eds.), The liver - quantitative aspects of structure and function. Vol. II, S. 106-125

Aulendorf, Switzerland: Editio Cantor

Habig, W.H., Pabst, M.J., Fleischner, G., Gatmaitan, Z., Arias, I.M. und

Jakoby, W.B., 1974

The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver.

Proc. Nat. Acad. Sci., USA 71, 3879-3882

Harrison, F.A., Hills, F., Paterson, J.Y.F. und Saunders, R., 1986

The measurement of liver blood flow in conscious calves.

Quart. J. Exp. Physiol. 71, 235-247

Heinzel, G., Wolf, M., Hammer, R., Koss, F.W. und Bozler, G., 1977

Modellentwicklung in der Pharmakokinetik. IV. Teil:

Die Ermittlung der Mikrokonstanten in linearen Kompartiment-Modellen.

Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 27, 912-928

- Hofmann, A.F., Milanese, M., Belforte, G. und Molino, G., 1981
A complete compartmental model for the metabolism and
enterohepatic cycling of bile acids in man. I. Description
Rapporti del' Istituto di Elettrotecnica, Politecnico di Torino
- Hunton, D.B., Bellmann, J.L. und Hoffmann, H.N., 1960
Studies of hepatic function with indocyanine green.
Gastroenterology 39, 713
- Jaquez, J.A., 1972
Compartmental analysis in biology and medicine.
Elsevier, Amsterdam
- Janecki, J. und Seifert, A., 1967
Chromodiagnostik der Leber: Die Eliminationskurve des
Indocyaningrün-Farbstoffes "Wofaverdin" bei Lebergesunden.
Dtsch. Ges.wesen 22, 106-108
- Javitt, N.B., 1970
Clinical and experimental aspects of sulfobromophthalein and related
compounds.
in: Pepper, H. u. Schaffner, F. (Eds.), Progress in liver diseases. Vol.
III, S. 110
Grune and Stratton, New York
- Kloe, U., 1983
Glucosetoleranz und renale Glucoseausscheidung bei Zwergziegen.
Vet. Med. Diss., München
- Klütz, W. und Wildhirt, E., 1954
Der Wert der Bromsulphaleinprobe in der Leberdiagnostik.
Med. Klin. 49, 1322-1324

Kouider, S. und Kolb, E., 1979

Untersuchungen über das Verhalten der Konzentration an Glukose, an Fruktose, an Insulin und an freien Fettsäuren im Blutplasma sowie an Laktat und Pyruvat im Blut von Rindern nach i.v. Infusion von Adrenalin, von Insulin und von Noradrenalin.

Arch. exper. Vet. med. 34, 247-257

Kuntz, H.D., Meessen, D. und May, D., 1981

Hepatische Elimination von Indocyaningrün und Antipyrin bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

Med. Welt. 33 (25), 909-910

Leevy, C.M., Stein, S.W., Cherrick, G.R. und Davidson, C.S., 1959

Indocyanine green clearance: A test of liver excretory function.

Clin. Res. 7, 290

Leevy, C.M., Bender, J. und Naylor, J., 1963

Physiology of dye extraction by the liver: Comparative studies of sulfobromophthalein and indocyanine green.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 111, 161-175

Levi, A.J., Gatmaitan, Z. und Arias, I.M., 1969

Two hepatic cytoplasmatic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein, and other anions.

J. Clin. Invest. 48, 2156-2167

Lomax, M.A. und Baird, G.D., 1983

Blood flow and nutrient exchange across the liver and gut of the dairy cow. Effects of lactation and fasting.

Br. J. Nutr. 49, 481-496

Malagelada, J.-R., 1981

Absorptive functions of the gallbladder.

in: Johnson, L.R. (Ed.), Physiology of the gastrointestinal tract. Vol. II, S. 893-924

Raven Press, New York

Martin, J.F., Vierling, J.M., Wolkoff, A.M.; Scharschmidt, B.F.; Vergalla, J.; Waggoner, J.C. und Berk, P.D., 1976

Abnormal hepatic transport of indocyanine green in Gilbert's Syndrome.

Gastroenterology 70, 385-391

Mikulecky, M., 1968

Detailed study of the kinetics of plasma bromsulphthalein: new experimental findings and theoretical considerations.

Clin. Chim. Acta. 21, 43-48

Molino, G. und Milanese, M., 1975

Structural analysis of compartmental models for the hepatic kinetics of drugs.

J. Lab. Clin. Med. 85, 865-878

Molino, G. und Milanese, M., 1982

Modelling of hepatobiliary transport process: Bromsulphthalein and bilirubin kinetics.

in: Cramp, D.G. (Ed.), Quantitative approaches to metabolism, S. 185-217

John Wiley & Sons Ltd., London

Moraillon, R., Joncourt, A. und Lafage, P., 1971

L'exploration fonctionnelle hépatique chez le chien par l'épreuve à la BSP.

Bull. Acad. Vét. 44, 203-214

Morrow, D.A., 1976

Fat cow syndrome

J. Dairy Sci. 59 (9), 1625-1629

Münchow, H., Schülke, B., Dargel, D., Bergner, H. und Rossow, N., 1976
Veränderungen der flüchtigen Fettsäuren im Pansensaft, sowie der
Freien Fettsäuren, des Azetoazetats und der Glucose im Blutplasma
laktierender Kühe nach Hunger und erneuter Nahrungszufuhr.
Arch. Tierernährung 26, 533-540

Namihisa, T., Nambu, M., Kobayshi, N. und Kuroda, H., 1981
Nine cases with marked retention of indocyanine green test and
normal sulfobromophthalein test without abnormal liver histology:
Constitutional indocyanine green excretory defect.
Hepato-Gastroent. 28, 6-12

Ockner, R.K. und Manning, J.A., 1974
Fatty acid binding protein in small intestine. Identification, isolation,
and evidence for its role in cellular fatty acid transport.
J. Clin. Invest. 54, 326-338

Okolicsanyi, L., Ghidini, O., Orlando, R., Cortelazzo, S; Benetti, G.;
Naccrato, R. und Manitto, P., 1978
An evaluation of bilirubin kinetics with respect to the diagnosis of
Gilbert's syndrome.
Clin. Sci. Mol. Med. 54, 539-547

Pezhold, F.A. und Kessel, M., 1957
Der Bromsulphaleintest in der Leberdiagnostik.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 204, 518-541

Quarfordt, S.H., Hilderman, H.L. und Valle, D., 1971
Compartmental analysis of sulfobromophthalein transport in normal
patients and patients with hepatic dysfunction.
Gastroenterology 60 (2), 246-255

Rapaport, E., Ketterer, S.G. und Wiegand, B.D., 1959
Hepatic clearance of indocyanine green.
Clin. Res. 7, 289-290

Reid, I.M. und Isenor, R.N., 1972

Effect of starvation on nuclear bodies and rough endoplasmatic reticulum in the bovine hepatocyte.

Exp. Cell Res. 75, 282-285

Reinelt, D., Hambsch, K. und Häntzschel, H., 1967

Zur Methodik des kombinierten Bromsulfan-Wofaverdin-Tests.

Zschr. inn. Med. 22 (17), 519-523

Reuter, E. und Jorke, D., 1969

Weitere Erfahrungen mit dem Indocyaningrün-(Wofaverdin-)Test als Leberfunktionsprobe.

Dtsch. Ges.wesen 23, 1450-1454

Richards, T.G., Tindall, V.R. und Young, A., 1959

A modification of the bromsulphthalein liver function test to predict the dye content of the liver and the bile.

Clin. Sci. 18, 499-511

Richardson, P.D.I. und Withrington, P.G., 1981

Liver blood flow. II. Effects of drugs and hormones on liver blood flow.

Gastroenterology 81, 356-375

Roberts, C.J., Reid, I.M., Rowlands, G.J. und Patterson, A., 1981

A fat mobilisation syndrome in dairy cows in early lactation.

Vet. Rec. 108 (1), 7-9

Robertson, W.G., Mixner, J.P., Bailey, W.W. und Lennon, H.D., 1957

Determination of liver function, plasme and blood volumes in ketotic cows, using bromsulphalein.

J. Dairy Sci. 40, 977-980

Rose, R.C., 1981

Absorptive functions of the gallbladder

in: Johnson, L.R. (Ed.); Physiology of the gastrointestinal tract. Vol. II, S. 1021-1033

Raven Press, New York

Rosenthal, S.M. und White, E.C., 1924

Studies in hepatic function. VI. A. The pharmacological behavior of certain phthalein dyes. B. The value of selected phthalein compounds in the estimation of hepatic function.

J. Pharmacol. exp. Ther. 24, 265-288

Sachs, L., 1972

Statistische Auswertungsmethoden

3. Auflage; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Tateishi, N., Higashi, T., Shinya, S., Narase, A. und Sakamoto, Y., 1974

Studies on the regulation of glutathione level in rat liver.

J. Biochem. (Tokyo) 75, 93-103

Vido, I. und Wildhirt, E., 1969

Differentialdiagnose: Leberzirrhose oder chron. Hepatitis.

Einfluß der chronischen Hepatitis und Leberzirrhose auf die Retention des Bromsulphaleins im Blutserum.

Münch. med. Wschr. 111, 177-180

Weichselbaum, T.E., 1946

Amer. J. clin. Path. 16, 40

Werner, W., Rey, H.G. und Wielinger, H., 1970

Z. analyt. Chemie 252, 224

Wessel, G. und Pense, G., 1963

Lebensbedrohliche Zwischenfälle beim Bromsulphaleintest.

Dtsch. Ges.-Wesen 18, 55

Wheeler, H.O., Cranston, W.I. und Meltzer, J.I., 1958

Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 99, 11-14

Wheeler, H.O., Meltzer, J.I. und Bradley, S.E., 1960

Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease.

J. Clin. Invest. 39, 1131-1144

Young, J.W., Schmidt, S.P., Akowuah, E.S., Hess, G.S. und McGilliard, A.D., 1974

Effects of phlorizin on glucose kinetics in the bovine.

J. Dairy Sci. 57 (6), 689-693

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. D. Giesecke für die Überlassung des Themas,

Herrn Dr. M. Stangassinger für die hilfreiche Unterstützung bei der Planung der Tierversuche und bei der Ausarbeitung der Ergebnisse,

allen Mitarbeitern im Labor für ihre Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Ulrich Quitterer

geboren am 20.04.1958 in Eggenfelden
verheiratet seit 1984, 2 Kinder

Eltern

Dr. Franz Quitterer
Christl Quitterer, geb. Ring

1964 - 1968

Grundschule in Gangkofen

1968 - 1977

Carl-von-Closen-Gymnasium, Eggenfelden

1977 - 1979

Studium der Medizin an der LMU-München

1979 - 1985

Studium der Tiermedizin an der LMU-München

April 1985 -

Februar 1986

experimenteller Teil der Doktorarbeit bei Prof. Dr.
D. Giesecke am Institut für Physiologie,
Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

